

№ 2 | 154 | 2023

Раптова серцева смерть: від етіології до профілактики
с. 23–25

Пацієнт з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією: розбір клінічного випадку
с. 59–65

Вплив війни на людину. Зміни психіки та характеру в умовах воєнного стану
с. 93–97



МОРІОН

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL • ISSN 1562-1146 • WWW.UMJ.COM.UA

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

ФАХОВО • ДОКАЗОВО • НАУКОВО

КОНКОР® КОНКОР® КОР
ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОД

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ
ШВИДКОСТІ?
НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!

УНІВЕРСАЛЬНИЙ*
КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ
БЛОКАТОР
В-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХС, ХСН¹⁻⁶

*Конкор® має залансовану фармакокінетику, що визначає його клінічну перевагу.^{1,2} АГ – артеріальна гіпертензія, ХС – хронічний коронарний синдром, ХСН – хронічна серцева недостатність. ¹ Послання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® та Конкор® Кор. 2. Spisko M. et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. *Pharmacological Research* 139 (2019): 106–112. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2; 353(1914): 9–13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001 Aug; 3(4): 469–79. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol.* 1995 Jan; 25(1): 231–8. 6. Predictors of antihypertensive drug responses: a meta-analysis of individual patient data from 145 studies. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9; 162(21): 2261–71. 7. 913-й збор наукових даних з медичної тематики. УА-CONG-MI-08/2022-084. Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор® та Конкор® Кор. Склад: 1 таблетка містить: 2,5 мг [Конкор® Кор], 5 мг або 10 мг [Конкор®]. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Показання: АГ, ІХС (стенокардія), ХСН – систолічна дисфункция лівої шлуночки у комбінації інгібіторами анготензинпревертеворіального ферменту, діуретиками, а разі необхідності – серцевими глюкозидами. Протипоказання: гостра CH або CH у стадії декомпенсації, що потребує внутрішньотерапевтичної терапії; кардіогеміній шок; АВ-блокада 2-го ступеня (за винятком також із штучним водієм ритму); синдром складності синусового вузла; аритмії, які можуть викликати фатальну патологію; фармакологічна іннервация серця; підвищена чутливість до бета-адренорецепторів. Побічні ефекти: брадикардія, ознаки погріщення перебігу CH, запаморочення, головний біль, нудота, блокування, діарея, затир, відчути холоду або оніміння в кінціках, артеріальна гіпотензія, астения. Фармакологічні властивості: високоселективний блокатор В₁-адренорецепторів. Пригнічує реакцію на симпатоадререгерну активність, блокує рецептори серця та нірок – чинить антизангінальну та антигіпертензивну дію. Категорія відпуску: за рецептром. Реєстраційне посlidження № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. Виробник: Мерк Хелксса КГА, Німеччина/Merck HealthCare KGaA, Germany. Наименування та місцезнаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО Україна»: бульв. В. Гавела 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281 23 33. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарата.

СТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ

ОБМЕЖУЄ ФІЗИЧНУ АКТИВНІСТЬ ПАЦІЕНТІВ⁽¹⁾



**СУТТЄВО ЗМЕНШУЄ ТЯЖКІСТЬ
І ЧАСТОТУ НАПАДІВ СТЕНОКАРДІЇ
ТА ПОЛІПШУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ^(2,3)**

Ранекса
(ранолазин)

Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)

Склад: 1 таблетка пролонгованої дії, вкрита пілковою оболонкою, містить ранолазин 500 або 1000 мг.

Показання. Лікування стабільної стенокардії.

Протипоказання.

• Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

• Тяжкі ниркові порушення (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

• Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.

• Одночасне призначення потужних інгібіторів СУРЗА4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).

• Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хіндін) або класу III (наприклад, дофетилід, сotalол), крім аміодарону.

Побічні реакції. Запор, блівлення, нудота, астенія, запаморочення, головний біль та інші. За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ранекса 500/Ранекса 1000.

Ран-

Існує теоретичний ризик, що при одночасному лікуванні ранолазином та іншими препаратами, що подовжують інтервал QTc, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищиться можливий ризик шуночкових аритмій.

Способ застосування та дози. Рекомендована початкова доза препарату Ранекса® становить 500 мг 2 рази на добу. Через 2-4 тижні доза за необхідності може бути збільшена до 1000 мг 2 рази на добу. Рекомендована максимальна доза становить 1000 мг 2 рази на добу.

- Michael McGillion et al. Cost of illness for chronic stable angina patients enrolled in a self-management education trial. Can J Cardiol. 2008 Oct; 24(10): 759-764.
- Mulhern J.B. et al.; Drugs R D 2013; 13 (3): 207-213.

Дизайн дослідження: опитування 92 пацієнтів зі стабільною стенокардією без реваскуляризації до та під час лікування ранолазином щодо оцінки стенокардії.

Ціль: самостійна оцінка пацієнтом впливу ранолазину на тяжкість стенокардії та якість життя. **Метод дослідження:** опитувальник тяжкості стенокардії та вплив на повсякденну активність за шкалою PGIC (Patient Global Impression of Change scale) та якість життя за шкалою Likert (7-point Likert scale) РАНЕКСА®/500/РАНЕКСА®/1000 №978 від 26.04.2019.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу РАНЕКСА®/500/РАНЕКСА®/1000 №978 від 26.04.2019. Р.П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02.

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцигер штрасе 7-13, 01097, Дрезден, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» м.Київ, вул.Березніївська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89. UA_Ran-07-2021_V2_press. Дата затвердження до друку 10.11.2021 р.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal

Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)

1680-3051 (Online)

Засновник і видавець

ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник

Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

Виходить 6 разів на рік
Заснований у жовтні 1997 р.

№ 2 (154) 2023

Затверджено

Вченого радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Протокол № 4 від 12.04.2023 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович

(головний редактор) (Україна)

Березін Олександр Євгенійович (Україна)

Валіпур Аршанг (Австрія)

Гіббс Тревор (Великобританія)

Губергриц Наталя Борисівна (Україна)

Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)

Флор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)

Коваленко Володимир Миколайович (Україна)

Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)

Корнацький Василь Михайлович (Україна)

Морозова Ольга Григорівна (Україна)

Негрич Тетяна Іванівна (Україна)

Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)

Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)

Слонецький Борис Іванович (Україна)

Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)

Berezin Alexander E. (Ukraine)

Valipour Arschang (Austria)

Gibbs Trevor (Great Britain)

Gubergrits Natalya B. (Ukraine)

Ivanov Dmitry D. (Ukraine)

Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)

Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)

Kozyolkyn Alexander A. (Ukraine)

Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)

Morozova Olga G. (Ukraine)

Nehrych Tetyana I. (Ukraine)

Nicolaïdes Andrew N. (Cyprus)

Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)

Slonetsky Boris I. (Ukraine)

Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretskaya Iveta B.

Київ • МОРІОН • 2023

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Електронні рецепти на антибіотики як можливість та/або суворий обов'язок 5

О.А. Сартакова

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Печінка «під контролем»: ефективне застосування діагностичних можливостей у клінічній практиці

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

9

АКТУАЛЬНО

Підвищення якості освіти та наближення її до оптимального рівня при дистанційній формі викладання патологічної фізіології студентам медичного університету

Р.С. Вастянов, О.М. Стоянов, О.І. Тірон, В.Є. Вансович, І.О. Остапенко 13

Криза багаторофільног заскладу охорони здоров'я під час пандемії COVID-19

К.В. Щиріна, О.К. Толстиков 19

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Раптова серцева смерть: від етіології до профілактики

А.В. Бойко 23

Прегабалін у лікуванні хронічного болю: як забезпечити ефективність, підтримуючи прихильність до лікування? 27

Сучасне розуміння біологічних та механічних предикторів формування остеоартрозу надг'ятково-гомілкового суглоба

Л.О. Килимнюк, М.Б. Горобейко, М.М. Маціпura, В.М. Ковальчук 33

Як покращити результат лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, додаючи препарати калію та магнію: чи все так просто? 39

Лерканідипін у лікуванні артеріальної гіпертензії: виражений нефропротекторний ефект та високий профіль безпеки 45

Застосування блокаторів β-адренорецепторів при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка 48

Обираємо блокатор β-адренорецепторів відповідно до потреб пацієнта 55

Д.С. Полякова 55

Пацієнт з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією: розріз клінічного випадку 59

Якому петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних доказової медицини

Т.Л. Можина 67

Щодо деяких захворювань та станів, які можуть бути причиною гострого порушення мозкового кровообігу

І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, Б.Л. Пархоменко 71

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом препаратами інсуліну гларгіну 75

Сучасні методи лікування пацієнтів із черепно-мозковою травмою.

Клінічний досвід лікарів України — застосування патогенетичної схеми Brainy

О.В. Селюк, Н.В. Яковleva, О.С. Уварова, Н.В. Вовченко, Ю.С. Бублій, Т.М. Дячук,

Б.Ю. Балута, Т.М. Погуляєва, І.В. Хубетова, О.М. Тюрюміна, І.С. Яблонь 77

Розвиток штучного інтелекту в сучасній медицині

А.А. Висоцький, О.О. Суріков, С.В. Василюк-Зайцева 84

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Суттєве зниження частоти поширення кондилом на статевих органах у жінок та чоловіків протягом шести років після вакцинації проти вірусу папіломи людини у Швеції 89

Вплив війни на людину. Зміни психіки та характеру в умовах воєнного стану

М.М. Орос 93

Нові перспективи в лікуванні ішемічної хвороби серця у пацієнтів

із порушеннями ритму серця й артеріальною гіпертензією

В.Б. Яблонська, Л.С. Холопов, О.В. Хижняк, В.А. Баташова-Галинська 98

Алгоритм первинного ендопротезування колінного суглоба у хворих

на гонартроз залежно від тяжкості ураження

T.I. Осадчук, О.А. Костогриз, О.В. Хиць 102

Особливості контамінаційних процесів окремих судинних колекторів

у пацієнтів із защемленою грижею живота, що ускладнилася гострою кишковою непрохідністю

Б.І. Слонецький, І.В. Вербицький, В.О. Коцюбенко 105

Обґрунтування застосування ентеросорбції у хворих на перитоніт

в токсичній та термінальній стадіях

О.О. Біляєва, В.В. Крижевський, І.В. Кароль 109

RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY

- Electronic prescriptions for antibiotics as an option and/or a strict requirement
O.A. Sartakova 5

INTERDISCIPLINARY ISSUES. HEPATOLOGY

- Liver «under control»: effective use of diagnostic capabilities in clinical practice
I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska 9

TOPICAL ISSUE

Quality of education improving and it approaching to optimal level
in the distance form of pathological physiology teaching to medical
university students

- R.S. Vastyanyov, O.M. Stoyanov, O.I. Tiron, V.Ye. Vansovych, I.O. Ostapenko 13

Crisis in multidisciplinary healthcare facilities during the COVID-19 pandemic

- K.V. Shchyryna, O.K. Tolstanov 19

FOR A MEDICAL PRACTITIONER

- Sudden cardiac death: from etiology to prevention
A.V. Boiko 23

- Pregabalin in the treatment of chronic pain: how to ensure efficacy while
maintaining treatment adherence? 27

- Current understanding of the biological and mechanical predictors
of the formation of ankle osteoarthritis

- L.O. Kylymniuk, M.B. Horobeiko, M.M. Matsipura, V.M. Kovalchuk 33

- How to improve the outcome of treatment of patients with cardiovascular
diseases by adding potassium and magnesium preparations:

- is everything that simple? 39

- Lercanidipine in the treatment of arterial hypertension:
exceptional nephroprotective effect and improved tolerability 45

- The use of β-blockers in heart failure with reduced ejection fraction 48

- The choice of β-adrenoceptor blocker according to the needs of the patient

- D.S. Polyakova 55

- A patient with arterial hypertension and comorbid pathology:
analysis of a clinical case 59

- Which loop diuretic to give preference to: review of evidence-based medicine data

- T.L. Mozhyna 67

- About some diseases and conditions that can cause acute disorders of cerebral
blood circulation

- I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, B.L. Parkhomenko 71

- Treatment of patients with diabetes with insulin glargine 75

- Modern methods of treatment of patients with traumatic brain injury.

- Clinical experience of Ukrainian doctors — application of the Brainy
pathogenetic scheme

- O.V. Selyuk, N.V. Yakovleva, O.S. Uvarova, N.V. Vovchenko, Yu.S. Bublii,

- T.M. Dyachuk, B.Yu. Baluta, T.M. Pogulyaeva, I.V. Khubetova,

- O.M. Tyryumina, I.S. Yablona 77

- Development of artificial intelligence in modern medicine**

- A.A. Vysotskyi, O.O. Surikov, S.V. Vasyluk-Zaitseva 84

RESEARCH ARTICLE

- A significant reduction in the incidence of genital warts
in women and men within six years after human papillomavirus vaccination
in Sweden 89

- The effect of war on people. Psyche and character changes under
war conditions

- M.M. Oros 93

- New perspectives in the treatment of coronary artery disease in patients with
heart arrhythmia and arterial hypertension

- V.B. lablonska, L.S. Kholopov, O.V. Khyzhnyak, V.O. Batashova-Halinska 95

- Algorithm of primary endoprosthesis of knee joint in patients with gonarthrosis
depending on the severity of the lesion

- T.I. Osadchuk, O.A. Kostogryz, O.V. Khyt 102

- Features of contamination processes of some vascular collectors
in patients with strangulated abdominal hernias complicated by acute
intestinal obstruction

- B.I. Slonetskyi, I.V. Verbitskiy, V.O. Kotsiubenko 105

- Justification of the use of enterosorption in patients with toxic and terminal
stages of peritonitis

- O.O. Bilyayeva, V.V. Kryzhevsky, I.V. Karol 109



УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ
ЧАСОПИС

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ № 24877-14817 ПР

від 07.05.2021 р.

Атестовано

Атестаційною колегією

Міністерства освіти і науки України

Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України
від 17.03.2020 р. № 409 журнал включено до Переліку
наукових фахових видань України (категорія «Б»)

Адреса редакції та видавця:

02140, Київ-140,

просп. М. Бажана, 10А

Тел./факс: (044) 585-97-10

(багатоканальний)

Поштова адреса:

01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

E-mail: PUBLIC@MORION.UA

Internet: www.umj.com.ua

Підписано до друку 25.05.2023 р.

Формат 60×84^{1/8}.

Папір крейд. матовий.

Ум. друк. арк. 13,02.

Обл.-вид. арк. 15,79.

Загальний наклад 25 000 прим.

Зам. № 5-00012608 від 18.05.2023 р.

Видруковано у ТОВ «Бізнес-Логіка»:
пров. Радищева, 4, м. Київ, 03124.

Свідоцтво суб'єкта видавчичної справи ДК № 3693
від 02.02.2010 р.

Передплатити

«УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС»
можна в будь-якому поштовому відділенні.

Передплатний індекс — 48348.

Цілковите або часткове розмножування
в будь-який спосіб матеріалів,
опублікованих у цьому виданні,
допускається лише з письмового
дозволу редакції.

Відповідальність за зміст реклами
нese reklamodavець.

Знаком **помічено** матеріали,
що публікуються на правах реклами.

© ТОВ «МОРІОН», 2023

Онлайн версія журналу



Лікарю-практику

Щодо деяких захворювань та станів, які можуть бути причиною гострого порушення мозкового кровообігу

I.S. Зозуля, А.О. Волосовець, Б.Л. Пархоменко

«Судинні захворювання центральної нервової системи — одна з найчастіших причин тимчасової непрацездатності, інвалідизації та смертності населення. В економічно розвинених країнах серед причин смертності серцево-судинні захворювання займають 2-ге–3-те місце. Це визначає велику медико-соціальну значущість проблеми судинно-мозкової патології».

с. 71–73

Міждисциплінарні питання. Гепатологія

Печінка «під контролем»: ефективне застосування діагностичних можливостей у клінічній практиці

I.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

«За наявності факторів ризику, особливо при їх поєднанні протягом тривалого періоду, важливо направляти хворих на додаткові обстеження, оскільки більшість випадків хронічні хвороби печінки можуть не супроводжуватися розвитком виражених клінічних ознак чи симптомів, оскільки печінка є «мовчазним органом». Досить часто діагноз ХХП встановлюють випадково».

с. 8–12



Лікарю-практику

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом препаратами інсуліну гларгіну

O.С. Чабанна

«За даними Міжнародної федерації цукрового діабету (International Diabetes Federation), станом на 2021 р. в усьому світі налічували близько 537 млн дорослих хворих на цукровий діабет і ще майже у 240 млн осіб захворювання залишалося недіагностованим, при цьому цукровий діабет спричинив 6,7 млн випадків смерті та щонайменше 966 млрд дол. США витрат на охорону здоров'я. За прогнозами, загальна кількість хворих на цукровий діабет зросте до 643 млн до 2030 та 783 млн до 2045 р.».

с. 74–76



Лікарю-практику

Розвиток штучного інтелекту в сучасній медицині

A.А. Висоцький, О.О. Суріков, С.В. Василюк-Зайцева

«Штучний інтелект має невикористаний потенціал у сфері охорони здоров'я. Державні та приватні медичні установи вже сьогодні можуть впроваджувати та використовувати штучний інтелект і таким чином сприяти переходу від наукових розробок до реального застосування».

с. 84–87



Здоров'я поза сезоном



Амоксикилав® ефективно допомагає
вашим пацієнтам з бактеріальними
інфекціями дихальних шляхів повернутися
до нормального життя^{1,2}

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ Амоксикилав® 2S (Amoxiklav® 2S), Амоксикилав® 2Х (Amoxiklav® 2Х) та Амоксикилав® Квіктаб (Amoxiklav® Kviktab). **Дюча речовина:** амоксицилін, клавуланова кислота, 5 мл оральної супензії містять 400 мг амоксицилу (у формі амоксициліну тригідрату) і 57 мг клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату); 1 таблетка містить 500 мг або 875 мг амоксициліну у формі амоксициліну тригідрату та 125 мг кислоти клавуланової у формі калієвої солі. **Лікарська форма:** Порошок для оральної супензії; таблетки, що диспергуються, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Комбінації пеницилінів з інгібторами бета-лактамаз. Код ATХ J01C R02. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до комбінації амоксицилін/кислота клавуланова мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит (підвереджений); гострий середній отит; підтверджено загострена хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пілонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целуліти, укуси тварин, тижні дентоальвеолярні абсеси з поширенним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеоміеліти. **Діти.** Препарат у вигляді порошку для оральної супензії застосовують дітям віком від 2 місяців. Препарат у формі таблеток вкритих плівковою оболонкою у дозуванні 500/125 мг можна застосовувати дітям віком від 6 років з масою тіла не менше 25 кг. Таблетки, що диспергуються, що містять 875 мг амоксициліну застосовують дітям віком від 12 років. Препарат у лікарській формі таблетки, вкриті плівковою оболонкою застосовують дітям з масою тіла > 45 кг. **Категорія відповідності.** За рецептом. РП №UA/7064/02/01, UA/3011/04/01, UA/15213/01/01, UA/3011/04/02, UA/7064/01/01, UA/7064/01/02, 1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію. НАМНУ 2016 (http://www.volpulmonology.com.ua/sites/default/files/pneumonia_guidelines_2016_v_reechat.pdf) 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги гострій ринносинусит, 2016 (http://mtc.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_85_GRS/2016_85_GRS.pdf). **Лікарські засоби** мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дівіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявитика за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs.safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-01-AMB-PEL-0123. **Інформація для спеціалістів сфері охорони здоров'я.**

Електронні рецепти на антибіотики як можливість та/або суворий обов'язок

О.А. Сартакова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Зручно, точно та більш відповідально з точки зору приборкання антибіотикорезистентності — такі потенційні переваги мають електронні рецепти на антибіотики, якими можна користуватися в Україні з серпня 2022 р. Більшість лікарів, з якими ми спілкувалися, в цілому позитивно ставляться до нововведення, хоча й зазначають, що його ширшому впровадженню заважають деякі об'єктивні обставини. Тож чи може електронне призначення антибактеріальних засобів мати певні довгострокові ефекти в масштабі громад та чому насправді лікарі все ще широко застосовують альтернативний спосіб виписування?

Як відомо, 1 серпня 2022 р., запроваджено електронний рецепт на антибактеріальні лікарські засоби для системного застосування групи J01 за ATX-класифікацією. Технічна можливість формування електронних рецептів доступна для лікарів державних і приватних медичних закладів. Крім того, рецепт може виписати лікар будь-якого рівня медичної допомоги та спеціалізації — терапевт, хірург, стоматолог тощо (незалежно від наявності у пацієнта декларації з лікарем первинної допомоги). Головна умова — заклад та лікарі мають бути зареєстровані в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ).

Якщо медичний заклад, до якого звернувся пацієнт, наразі не працює з ЕСОЗ, під час переходного періоду, який триватиме до 1 січня 2023 р., лікар може виписати йому паперовий рецепт. У рецепті мають бути вказані діюча речовина, лікарська форма, доза, спосіб застосування та тривалість лікування. Пацієнт самостійно приймає рішення щодо торгової марки лікарського засобу. Для виписування та відпуску електронних рецептів використовують відомості з Державного реєстру лікарських засобів.

Можливість оптимізувати виписування рецептів

«Перевагу я надаю електронному рецепту, паперовий виписую тільки у випадках, коли електронний рецепт виписати неможливо», — зазначає **Андрій Гардашніков**, лікар-онколог обласного онкологічного центру Кіровоградської обласної ради. — Що я очікую. До можливості писати паперові рецепти зараз додається можливість створити рецепт електронний і спростити собі задачу. Усе одно в електронній системі проводиться прийом та робляться призначення. Не треба перейматися через підписи/печатки, через пошук бланка (навіть просто у своїй кишенні чи в блокноті).

Якщо немає технічної можливості, можна виписати паперовий рецепт. Виники технічні складнощі — також. Тобто на даний час можливості не звужуються, а розширяються... Всім пропоную не боятися цих змін, а спокійно їх сприймати. І давати фідбек. Є проблеми з роботою медичних інформаційних систем — варто лікарям звертатися до служб підтримки. Є проблеми з ЕСОЗ — є сайт з моніторингом працездатності (status.ehealth.gov.ua) із діалоговим вікном «Повідомити про проблему». Регулярно відправляю подібні повідомлення.

Усім нам — від організаторів до кожного рядового лікаря, слід відповіальніше ставитися до нашої роботи. І думаю, що ми отримаємо від усіх нововведень більше користі, ніж проблем. Зрозуміло, що не все працює ідеально одразу і завжди, та й як фахівці ми теж маємо певні недоліки, але обов'язково подолаємо тимчасові труднощі».

«Але від самолікування таки доведеться відмовлятися. Від безконтрольного обігу антибіотиків — також. До речі, ліки, назва яких перекладається «проти життя», — не мають масово безконтрольно застосовуватися!» — А. Гардашніков.

Незручності в роботі системи

Лікар сімейної медицини, яка вирішила не називати себе публічно, практикує в густонаселеному спальному районі столиці та завжди дуже завантажена. Частина її робочого часу тепер витрачається на очікування відновлення працездатності системи, щоб можна було зробити висновок про тимчасову непрацездатність хворого, створити йому електронний рецепт, направлення до лікаря-спеціаліста.

Додатковий клопіт лікарка має, роздруковуючи інформаційну довідку щоразу при створенні електронного рецепта на антибіотик: «Особисто мені не подобається, що на антибіотики (пацієнтові — ред.) не приходить sms-повідомлення, а потрібно роздруковувати рецепт. Розумію, що це для того, щоб не було заочних призначень, але це вже «на совісті» лікаря.

Також мене бентежить, що випадаючий список з діючою речовиною складений безладно. Тобто комбіновані препарати перемішані із засобами з однієї діючою речовиною, причому дозування також пропонують (у меню підказок — ред.) нелогічне. Я б складала програму таким чином, щоб пропонували спочатку однокомпонентні засоби в порядку підвищення дози, потім — комбіновані (спочатку дво-, потім трикомпонентні), знову ж у зростаючому порядку.

Ще дуже незручно, що потрібно вибирати лікарські форми з великою деталізацією. Маю на увазі, мені по суті неважливо, чи буде необхідний антибіотик у формі таблеток, капсул, порошку чи диспергованих таблеток. Мене цікавить діюча речовина в потрібному дозуванні. А вибір форми випуску, на мою думку, слід зробити менш деталізованим».

«Постійно проходимо «квест» зі знаходженням потрібного у випадаючих списках, які перевантажені інформацією. Це більше стосується інших рецептурних засобів, але й в антибіотиках порядку немає», — лікарка сімейної медицини.

Сучасні інформаційні технології здатні реалізовувати різні функції з підтримки клінічних рішень, допомагаючи лікарям у повсякденній роботі задля покращення результатів лікування пацієнтів. «Вважаю, що майбутнє — за інтегрованими інформаційно-довідковими системами, де реалізується взаємодія між лікарями, фармацевтами та пацієнтами, — зазначає **Ірина Ерофеєва**, лікар-педіатр, дитячий алерголог КНП «Дитяча клінічна лікарня № 9 Подільського району міста Києва». — Працюючи одночасно в первинній та вторинній ланках, постійно відчуваю брак інформації від колег. Розрізнені, несистематизовані записи в первинній медичній документації — постійна проблема. Інколи буквально неможливо розібратися із призначеннями від різних лікарів, а без цього годі й робити висновки про причини медикаментозної алергії чи несприятливу взаємодію ліків між собою та з продуктами харчування. Якщо пацієнт буде мати цифровий перелік усіх призначень та ще й можна буде відслідковувати в електронній системі, чи придбав він ліки за рецептром, ми значно спростимо діагностичний пошук та зможемо ефективніше допомагати хворим».

«Сподіваюся, що в майбутньому завдяки електронним призначенням ми нарешті спростимо збір інформації про історію лікування хворого. Наприклад, коли та який саме антибіотик було призначено, чи придбав його пацієнт», — І. Ерофеєва.

Досвід та перспективи у країнах Європи

Аптечний відпуск без рецепта все ще залишається одним із найважливіших факторів зростання споживання антимікробних засобів [1]. Це явище є досить поширеним, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходів, і часто викликане неадекватним застосуванням антибіотиків, неоптимальними дозуванням та тривалістю лікування, що підвищує ризик формування мікробної резистентності. Систематичні огляди за світовими даними свідчать, що найважоміша роль у підтриманні цього явища належить фармацевтам, які некритично ставляться до запитів, пов'язаних із самолікуванням [2, 3].

У боротьбі з цим явищем досягнуто й певних успіхів. Наприклад, новий чинний закон із обов'язковою вимогою електронних рецептів у Греції привів до значного скорочення відпуску антибіотиків без рецепта порівняно зі станом 12 років тому [4]. Так, якщо у дослідженні 2008 р. амоксицилін/клавуланову кислоту в Афінах без рецепта відпускали у 100% випадків, а ципрофлоксацин, який за правилами виписування потребував «обґрунтованого призначення», — у 53%, то у 2021–2022 рр. зазначену комбінацію відпустила лише 1 аптека зі 110, а фторхінолон — жодна [4, 5].

Позитивний вплив інформаційної системи, інтегрованої з призначенням антибіотиків, вивчали у кластерному рандомізованому контролюваному перехресному дослідженні за участю 335 лікарів, що працюють у 79 закладах охорони здоров'я первинної ланки [6]. Порівняно з практикою попередніх 3 міс у лікарів, які мали доступ до системи підтримки клінічних рішень (попередження про нераціональне призначення, аналіз 10-денної практики виписування антибіотиків та інформаційні матеріали), відмічали статистично значуще зниження рівня призначенень ($-15,1\%$; $p<0,001$), тоді як у лікарів контрольної групи — підвищення ($7,2\%$; $p<0,001$).

Взагалі у Європейському Союзі згідно з протоколом «Електронна Європа 2005: Інформаційне суспільство для всіх» (eEurope 2005: An information society for all) країни-члени зобов'язані розвивати електронні послуги, зокрема у сфері охорони здоров'я [7]. Першою у світі електронне призначення в негоспітальному секторі запровадила Швеція, подолавши великий шлях від першого досвіду у 1981 р. [8, 9]. Важливо, що остаточний перехід (за деякими винятками) на електронний рецепт відбувся лише у травні 2022 р. у Нідерландах, як і у Великій Британії, електронні рецепти почали масово використовувати наприкінці 1980-х та на початку 1990-х років завдяки різноманітним місцевим децентралізованим ініціативам лікарів загальної практики та фармацевтів [10, 11]. При цьому тільки на початку 2023 р. Національна служба охорони здоров'я Великої Британії (National Health Service) заявила, що електронний рецепт став засобом призначення «за замовчуванням», бо 95% рецептів тепер подають у цифровому вигляді. А от Уельст тільки-но починає влітку 2023 р. національне розгортання відповідного проекту.

Показово, що в усіх наведених випадках визначну роль відігравали «низові ініціативи», які органічно сформувалися на тлі потреби в якісному обміні інформацією. А якщо нововведення ніби взяте з «чужого плеча», не враховує місцеву ситуацію? Швидше за все, воно буде відчувати всі види спротиву, допоки ситуація не зміниться. Наприклад, якщо електронне призначення скроєно за суворими лекалами інших систем та не передбачає виписування за торговою назвою, а лише за міжнародним непатентованим найменуванням. Зрозуміло, що у таких системах, звідки запозичений такий підхід, інституційний платник сприяє вибору найдешевшого генеріка в аптекі. Але при безпосередньому запозиченні суворої норми* при збереженні в іншому статусу кво у лікаря стає набагато менше можливостей впливати на обрання препарату, а у фармацевта вони зберігаються. На тлі фактично невстановленої взаємозамінності між «багатоджерельними препаратами» такі неадаптовані запозичення зарубіжних правил можуть викликати непорозуміння.

Систематичний огляд 28 досліджень свідчить, що користувачам потрібна функціональна, доступна та технічно спроможна система електронних рецептів, що відповідає їх професійним потребам (забезпечує додану вартість) [13]. Сприяння користувачів здебільшого залежить від дизайну системи, її технічного забезпечення, функціональної сумісності, релевантності контенту та пропонованого електронного способу виписування (прийнятне/неприйнятне), продуктивності та витрати ресурсів.

Опір змінам спостерігався серед лікарів, які не бачили доданої вартості електронних призначенень, або коли система не забезпечувала допомоги у прийнятті рішень. Крім того, медики не хотіли вирішувати проблеми впровадження і вважали, що цим повинен займатися інший персонал. Практика одночасного використання обох систем виписування рецептів (традиційної та електронної), як правило, припиняла процес впровадження електронних рецептів до очікуваного остаточного прийняття. Однак лікарі та фармацевти, добровільно долучені до програм, мали більш сприятливу думку та позитивне ставлення до технології.

Наприклад, у Польщі опитування, проведене на початку широкого запровадження електронних рецептів, показало, що лікарі в цілому не згодні з твердженням про при-

*Виписування за МНН є обов'язковим у Греції, Італії, Нідерландах, Литві, Португалії та Іспанії. Необов'язкове підтримується іншими європейськими країнами, окрім Австрії, Данії та Швеції, де призначення за МНН законодавчо не підтримується [12].

скорення новою технологією виконання їх професійних обов'язків [14]. Вони також здебільшого не погодилися з твердженням, що електронні рецепти позитивно впливають на ефективність роботи. Медичні працівники не відчували підтримки з боку безпосереднього керівництва під час впровадження системи електронних рецептів. При цьому вік опитаних не впливав на результати оцінки.

Між тим, опитування пацієнтів у Польщі, проведене тими самими авторами, свідчить, що 72,1% з 456 випадково вибраних дорослих надають перевагу електронному рецепту, оскільки для них це зручніше [15]. Більшість пацієнтів (62,1%) також визнають, що електронний рецепт полегшує придбання ліків від імені іншого пацієнта.

Тож якою б вдалоу не була система, якість її запровадження відіграє не меншу роль у загальному успіху [11]. Однією з очікуваних переваг є зменшення кількості помилок у рецептах, особливо тих, що виникають через нерозбірливість почерку. Відповідний ефект підтверджує проведений у 2016 р. огляд 73 наукових публікацій про переваги та ризики, пов'язані з впровадженням електронних рецептів [16]. Так, 83% усіх досліджень показали, що після впровадження електронних рецептів було зменшено кількість медичних помилок, 81% підтвердили відповідне скорочення витрат у системі охорони здоров'я, а 76% показали, що електронні рецепти підвищили якість медичних послуг і сприяли безпеці пацієнтів.

Системи підтримки клінічних рішень, що можуть бути реалізовані одночасно з електронними призначеннями, можуть покращити клінічні результати, оскільки, зокрема, щодо тактики призначення антибактеріальних засобів серед лікарів первинної практики існують дуже великі непояснювані розбіжності, як відомо з літератури [17]. Тому нижчий рівень призначень антибіотиків при аналогічних результатах лікування пропонують використовувати в якості цільового рівня [18].

Про слабке фактичне знання рекомендацій щодо призначення антибіотиків, всупереч переконанням респондентів (упередження оптимізму), свідчать результати опитування лікарів та медичних сестер первинної ланки Швеції, опубліковані у квітні 2023 р. [19]. Так, лише на запитання про антибіотикотерапію при вірусному бронхіті правильно відповіли всі 267 опитаних медиків із 120 центрів країни, а більшість відповіли правильно про тривалість кашлю. На інші запитання дано переважно неправильні відповіді.

Перевірте себе, оберіть найбільш правильну відповідь [19].

Жінка віком 35 років звернулася з болем у горлі, який виник 2 дні тому. Кашель відсутній. Температура тіла $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. При огляді виявлено наліт на мигдаликах, болючість шийних лімфатичних вузлів. Яка ймовірність наявності у пацієнтки стрептококової інфекції горла?

38%	56%	73%	88%
-----	-----	-----	-----

Яка звичайна тривалість вираженого кашлю при гострому бронхіті?

1 тиж	2 тиж	3 тиж	5 тиж
-------	-------	-------	-------

Чи зменшиться тривалість симптомів при призначенні антибіотиків за наступної етіології гострого бронхіту (відповідь так/ні)?

Віруса; бактеріальна; мікоплазменна.

Правильні відповіді: 56% (у межах 50–60%); 3 тиж; ні — в усіх трьох випадках.

Підsumовуючи, зазначимо, що електронний рецепт дасть змогу оптимізувати процеси призначення та відпуску ліків, знижуючи певні ризики, пов'язані з рукописною передачею

інформації. Деякі передові системи електронного рецепта можуть сприяти прийняттю клінічних рішень, що базується на доказах, забезпечувати перевірку режимів дозування, взаємодії між ліками та потенціалу алергічних реакцій [20].

Список використаної літератури

- Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M. et al. (2018) Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 115: E3463–E3470.
- Batista A.D., A Rodrigues D., Figueiras A. et al. (2020) Antibiotic Dispensation without a Prescription Worldwide: A Systematic Review. Antibiotics (Basel), 9(11): 786.
- Servia-Dopazo M., Figueiras A. (2018) Determinants of antibiotic dispensing without prescription: A systematic review. J. Antimicrob. Chemother., 73: 3244–3253.
- Kopsidas I., Kokkinidou L., Petsios D.P. et al. (2023) Dispensing of antibiotics without prescription in the metropolitan area of Athens, Greece, in 2021—Can new legislation change old habits? Antimicrob. Steward Healthc. Epidemiol., 3(1): e40.
- Plachouras D., Kavatha D., Antoniadou A. et al. (2010) Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. Euro. Surveill., 15: 19488.
- Yang J., Cui Z., Liao X. et al. (2023) Effects of a feedback intervention on antibiotic prescription control in primary care institutions based on a Health Information System: a cluster randomized cross-over controlled trial. J. Glob. Antimicrob. Resist., 33: 51–60. doi: 10.1016/j.jgar.2023.02.006.
- Czerw A. (2012) Electronic platform for collection, analysis and sharing of digital resources on medical events in the light of the act the information system in health care. Econ. Law, 8: 189–209.
- Hammar T., Nyström S., Petersson G., Rydberg T. (2022) Swedish pharmacists value ePrescribing: a survey of a nationwide implementation. J. Pharmaceut. Health Serv. Res., 1(1): 23–32.
- Rahman Jabin M.S., Hammar T. (2022) Issues with the Swedish e-prescribing system — An analysis of health information technology-related incident reports using an existing classification system. Digit. Health, 8: 20552076221131139.
- Van Dijk L.V., De Vries H., Bell D.S. (2011) Electronic Prescribing in the United Kingdom and in the Netherlands. digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/citation/europe-e-prescribing-report.pdf.
- Ludwick D.A., Doucette J. (2009) Adopting electronic medical records in primary care: lessons learned from health information systems implementation experience in seven countries. Int. J. Med. Inform., 78(1): 22–31.
- www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2022/06/New-pricing-models-for-generic-medicines.pdf.
- Gagnon M.P., Nsangoú É.R., Payne-Gagnon J. et al. (2014) Barriers and facilitators to implementing electronic prescription: a systematic review of user groups' perceptions. J. Am. Med. Inform. Assoc., 21(3): 535–541. doi: 10.1136/amiajnl-2013-002203.
- Wrzosek N., Zimmermann A., Balwicki Ł. (2020) Doctors' Perceptions of E-Prescribing upon Its Mandatory Adoption in Poland, Using the Unified Theory of Acceptance and Use of Technology Method. Healthcare (Basel), 8(4): 563. doi: 10.3390/healthcare8040563.
- Wrzosek N., Zimmermann A., Balwicki Ł. (2021) A Survey of Patients' Opinions and Preferences on the Use of E-Prescriptions in Poland. Int. J. Environ. Res. Public Health, 18(18): 9769. doi: 10.3390/ijerph18189769.
- Zadeh P.E., Tremblay M.C. (2016) A review of the literature and proposed classification on e-prescribing: Functions, assimilation stages, benefits, concerns, and risks. Res. Soc. Adm. Pharm., 12: 1–19.
- Van Staai T., Li Y., Gold N. et al. (2022) Comparing antibiotic prescribing between clinicians in UK primary care: an analysis in a cohort study of eight different measures of antibiotic prescribing. BMJ Qual. Saf., 31(11): 831–838.
- Budgell E.P., Davies T.J., Donker T. et al. (2022) Impact of antibiotic use on patient-level risk of death in 36 million hospital admissions in England. J. Infect., 84(3): 311–320.
- Carlsson F., Jacobsson G., Lampi E. (2023) Antibiotic prescription: Knowledge among physicians and nurses in western Sweden. Health Policy, 130: 104733.
- Esmaeil Zadeh P., Tremblay M.C. (2016) A review of the literature and proposed classification on e-prescribing: Functions, assimilation stages, benefits, concerns, and risks. Res. Social. Adm. Pharm., 12(1): 1–19.

Гепа-Мерц

L-орнітин-L-аспартат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- ⦿ Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- ⦿ Зменшує показники цитолізу печінки вже протягом п'яти днів^{1,5}
- ⦿ Знижує ступінь енцефалопатії²
- ⦿ Оригінальний німецький L-орнітин-L-аспартат



1. Ермолова Т.В. и соавт., 2009. 2. Корсунская И.М. и соавт., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 4. Мається на увазі зниження печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з Бурков С.Г. и соавт., 2010. 5. УДК 616.43;616-008.9;616.39 ЖАРИНОВА В.Ю., ИГРУНОВА К.М., БОДРЕЦЬКА Л.А., ЧИЖОВА В.П., САМОЦЬ І.А., БУТИНЄЦЬ Ж.С., ГАЛЕЦЬКИЙ А.Ю., БЕНКОВСЬКА Н.М., ТАБАКОВИЧ-ВАЦЕБА В.А. ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ ЗАСТОСУВАННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО L-ОРНІТИНУ-L-АСПАРТАТУ У ХВОРИХ З КОМПЛЕКСНОЮ КАРДІОСКАҮЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЕЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го типу.

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратору ГЕПА-МЕРЦ. Склад: амп.: 10 мл концентрату

містять L-орнітину-L-аспартату 5 г; саше: 1 пакет містить L-орнітину-L-аспартату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код ATC A 05BA 06. **Показання до застосування:** амп.: симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Способ застосування та дози.**

Амп.: застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекомі або комі вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепа-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспартату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. **Саше:** вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній

кількості рідини (склянці води, чаю або соку). Розчин притямити всередину, 2–3 рази на добу. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станих хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепа-Мерц гранулат у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспартат діє на два основні шляхи детоксикації аміаку — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки аміонікосилатам орнітіну та аспартату. Синтез сечовини здійснюється у навколовенозних гепатоцитах, в яких орнітін є активатором двох ферментів: орнітіну карбамоїлтрансферази та карбамоїлфосфаттазетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навколовенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилат міститься у навколовенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки знижується на 20% порівняно з нормальним. Це приводить до збільшення звязування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патофізіологічно не тільки не токсична форма для виведення аміаку, ale є важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітін та аспартат не пригнічують синтез сечо-

вінин. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених аміонікосилатів до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепа-Мерц, зазвичай, добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, бліяння. **Протипоказання.** Надчувствливість до L-орнітину-L-аспартату чи будь-якого компонента препаратору. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці крові вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** амп.: за рецептром; саше: без рецепта. РП. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. Kra/Merz Pharma GmbH & Co. КоАА. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходитьться в інструкціях для медичного застосування препараторів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах.**

acino

Печінка «під контролем»: ефективне застосування діагностичних можливостей у клінічній практиці

I.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Хронічна хвороба печінки (ХХП) є однією з важливих проблем системи охорони здоров'я, оскільки на ранніх стадіях захворювання не супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, що призводить до пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою. Тому важливо виділяти групи підвищеного ризику розвитку ХХП та направляти таких пацієнтів на додаткові обстеження з метою раннього встановлення діагнозу. Проте печінкові проби у хворих на ХХП можуть бути в межах норми, що зумовлює нові виклики в діагностиці. Порушення метаболічної функції печінки можуть відзначатися вже на стадії простого стеатозу, що призводить до зниження виведення амонію, розвитку гіперамоніємії на ранніх стадіях ХХП і прогресування захворювання. Раннє виявлення гіперамоніємії має важливе клінічне значення, оскільки зниження рівня амонію може запобігти прогресуванню ХХП і стати новою терапевтичною мішенню. Оригінальний L-орнітин-L-аспартат детоксикує амоній та зменшує вираженість гіперамоніємії, що супроводжується деактивацією та зниженням контракtilності зірчастих клітин печінки, підвищеннем активності ендотеліальної NO-синтази, продукції оксиду азоту та пригніченням розвитку фіброзу печінки.

Ключові слова: хронічна хвороба печінки, гіперамоніємія, фактори ризику, діагностика, L-орнітин-L-аспартат.

Хронічна хвороба печінки (ХХП) є однією з важливих проблем системи охорони здоров'я у світі. Абсолютна кількість хворих на ХХП в усьому світі становить близько 1,5 млрд осіб. Найпоширенішими причинами розвитку ХХП є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), вірусний гепатит В, вірусний гепатит С і алкогольна хвороба печінки. Рідше відмічають первинний біларний цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, дефіцит α-антитрипсіну, хворобу Вільсона — Коновалова та аутоімунний гепатит. Очікується, що кількість випадків НАЖХП та алкогольної хвороби печінки зростатиме, оскільки в більшості країн відмічають підвищення рівня ожиріння та збільшення споживання алкоголю, а кількість хворих на вірусний гепатит В, швидше за все, зменшиться через зростання рівня охоплення дітей щепленням. Однак для більш наочної оцінки впливу щеплення на захворюваність необхідний певний період [1].

Вдосконалення методів діагностики ХХП та пошук найбільш оптимального методу лікування залишаються ключовими складовими ведення хворих на ХХП.

Фактори підвищеного ризику розвитку ХХП

З метою визначення стратегії профілактики та лікування ХХП важливим є виділення груп ризику. Основні фактори ризику розвитку тяжких захворювань печінки включають некеровані (вік >50 років, чоловіча стать) та керовані (тютюнопаління, підвищений індекс маси тіла (ІМТ), наявність гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, зниження швидкості клубочкової фільтрації) чинники. Це свідчить про користь проведення цільового скринінгу серед осіб груп ризику та про те, що варто виділяти керовані чинники, на які можна вплинути, що дозволить знизити ризик прогресування ХХП [2]. Зазначимо, що зв'язок між розвитком захворювань печінки та вживанням алкоголю є експоненціальним, при цьому зазначений фактор ризику має здатність посилювати негативний вплив інших факторів ризику (наприклад ожиріння). Так, при ІМТ >35 кг/м² вживання алкоголю супроводжується у 2 рази вищою гепатотоксичністю, ніж

у осіб без ожиріння. Зростання показника смертності у 2,5 раза відмічають при наявності вірусного гепатиту С та споживанні алкоголю >20 г на день. Ожиріння відіграє також негативну роль у прогресуванні захворювань печінки будь-якої етології. Так, на кожну одиницю збільшення ІМТ ймовірність розвитку НАЖХП зростає на 13–38% [3]. Тобто за наявності факторів ризику, особливо при їх поєднанні протягом тривалого періоду, важливо направляти хворих на додаткові обстеження, оскільки більшість випадків ХХП можуть не супроводжуватися розвитком виражених клінічних ознак чи симптомів, оскільки печінка є «мовчазним органом». Досить часто діагноз ХХП встановлюють випадково, під час профілактичного огляду, обстежень щодо підозри на інші хронічні захворювання чи перед проведеним хірургічним втручань.

Лабораторна діагностика при ХХП

Зазначено, що з-поміж усіх ХХП найбільш поширеним «мовчазним» захворюванням є повільно прогресуюча НАЖХП, яка супроводжується жировою дистрофією печінки та верифікується на підставі оцінки візуалізаційних даних, рівня біомаркерів у сироватці крові та результатів біопсії [4]. НАЖХП є однією з найчастіших причин підвищення печінкових проб за відсутності клінічних симптомів. Серед численних факторів, які відіграють важливу роль у патогенезі НАЖХП, особлива роль належить інсульнорезистентності. Остання, у свою чергу, призводить до розвитку гіперглікемії та гіперінсульнімії, утворення кінцевих продуктів глікації, збільшення кількості вільних жирних кислот та їх метаболітів, вираженості оксидативного стресу і змін рівня адипоніктіну. Ранні стадії жирової дистрофії печінки мають безсимптомний перебіг, можуть відмічатися підвищення рівня аланінаміотрансфераз та гамма-глутамілтранспептидази, підвищена ехогенність печінки та/або гепатомегалія (за даними ультразвукового дослідження) [5].

Печінка відіграє важливу роль у метаболізмі, травленні, зневаженні токсичних речовин та їх виведенні з організму. З метою оцінки функції печінки проводять печінкові проби: ви-

значення рівнів аланінаміотрансферази, аспартатаміотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, сироваткового білірубіну, а також протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення, рівнів загального білка та альбуміну [6].

При оцінці функціонального стану печінки варто виділяти окрім клініко-лабораторні синдроми, такі як мезенхімально-запальний, імуносапальний, цитолізу, недостатності синтетичної функції печінки, холестазу та детоксикаційної недостатності (таблиця). Ступінь вираженості цитолітичного синдрому визначається рівнем трансаміназ (підвищенням рівнів аспартатаміотрансферази, аланінаміотрансферази і лактатдегідрогенази) та наявністю клінічних ознак гіпертермії й інтоксикаційного синдрому. Характерними особливостями синдрому холестазу є підвищення рівня лужної фосфатази, загального білірубіну, гамма-глутамілтранспептидази, холестерину, бета-ліпопротеїдів, наявність клінічних ознак жовтяници, що в цілому є характерним для пацієнтів із первинним біліарним цирозом та ураженнями жовчовивідних проток (наявністю стриктур, каменів та пухлин у їх просвіті). Ознаками синдрому недостатності синтетичної функції печінки є зниження рівня загального білка (у тому числі альбумінів), протромбіну й фібриногену в сироватці крові та, як наслідок, появу у хворих клінічних ознак геморагічного і набряково-асцитичного синдромів різного ступеня вираженості. Мезенхімально-запальний синдром тісно пов'язаний з активним фіброгенезом, формуванням цирозу та порталюю гіпертензією. Особливістю цього синдрому є зростання швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка, фібриногену, альфа₂- та гамма-глобулінів, тимолової пробы, наявність ознак гіпертермії, що може привести до розвитку інфекційно-токсичного шоку. В основі імуносапального синдрому лежить аутоімунне ураження печінки, яке супроводжується панцитопенією, зростанням рівня антитіл до гладких м'язів та до дезоксирибонуклеїнової кислоти, наявністю шкірного висипу, артриту та артралгії. При синдромі детоксикаційної недостатності характерними є підвищення рівня амонію, альдостерону, появи гіпернатріємії, печінкової енцефалопатії та спраги [10].

Таблиця Прояви дисфункції печінки [7–9]

Синдром цитолізу	Синдром холестазу
• Аспартатаміотрансфераза ↑	• Лужна фосфатаза ↑
• Аланінаміотрансфераза ↑	• Білірубін прямий ↑
• Лактатдегідрогеназа ↑	• Гамма-глутамілтранспептидаза ↑
• Гіпертермія	• Холестерин ↑ (бета-ліпопротеїди)
• Інтоксикаційний синдром	• Жовтяница
	• Первінний біліарний цироз
	• Стриктури, камені, пухлини жовчовивідних шляхів

Синдром недостатності синтетичної функції печінки	Синдром детоксикаційної недостатності
• Білок ↓, в тому числі альбумін ↓	• Амоній ↑
• Фібриноген ↓	• Гормони (альдостерон) ↑
• Протромбін ↓	• Печінкова енцефалопатія
• Геморагічний синдром	• Гіпернатріємія
• Набряково-асцитичний синдром	• Спрага

Мезенхімально-запальний синдром	Імуносапальний синдром
• Швидкість осідання еритроцитів	• Антитіла до гладких м'язів
• С-реактивний білок	• Антитіла до дезоксирибонуклеїнової кислоти
• Фібриноген	• Панцитопенія
• Альфа ₂ - і гамма-глобуліни	• Шкірний висип
• Тимолова проба	• Артрит, артралгія
• Гіпертермія	
• Інфекційно-токсичний шок	

При ХХП відмічають активацію запального процесу та руйнування гепатоцитів, що призводить до підвищення рівнів аланінаміотрансферази та аспартатаміотрансферази у крові, які перевищують норму у 2–3 рази, проте нормальні рівень цих маркерів не виключає наявності ХХП [11].

Згідно з оновленими настановами Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL), на етапі надання первинної медичної допомоги хворим з ознаками запущеного фіброзу печінки, наявністю метаболічних факторів ризику чи даних анамнезу про зловживання алкоголем рекомендовано систематичне проведення тесту fibrosis-4 (FIB-4). Підрахунок FIB-4 проводять на основі даних про вік хворих, рівень аланінаміотрансферази, аспартатаміотрансферази та тромбоцитів. Значення FIB-4 <1,3 свідчить про низький ризик розвитку фіброзу, в той час як FIB-4 ≥1,3 — про середній та високий ризик прогресування захворювання печінки та необхідність подальшого дообстеження (визначення показників жорсткості печінки (liver stiffness measurement — LSM) за даними транзієнтої еластографії). Якщо значення LSM за даними транзієнтої еластографії становить ≥8 кПа, рекомендовано використовувати запатентовані тести [12].

На етапі діагностики ХХП важливо розуміти, що печінкові проби можуть бути в межах норми як при компенсованій ХХП, так і при цирозі печінки (ЦП), що ускладнює діагностику. У цьому разі варто виділити центральну роль печінки в метаболізмі азоту та амонію, що свідчить про те, що на початкових стадіях розвитку ХХП інтенсивність детоксикації амонію суттєво знижується, що супроводжується безпосереднім потраплянням амонію в системний кровотік. З часом гіперамоніємія призводить до потовщення стінок синусоїдів, розвитку портокавальних анастомозів та формування замкненого хибного кола з виникненням незворотних порушень усіх функцій печінки, збільшенням вираженості симптомів енцефалопатії та формуванням саркопенії [13].

Є й окремі дані досліджень *in vitro* щодо впливу гіперамоніємії на індукцію оксидативного стресу, апоптоз та активацію зірчастих клітин печінки (ЗКП), що може зумовлювати прогресування ХХП до порталюю гіпертензії та фіброзу печінки. Вплив різних факторів спричиняє структурні та функціональні зміни у ЗКП, що забезпечує їх трансформацію в міофібробластоподібні клітини, які сприяють посиленому колагеноутворенню та фіброгенезу. Крім того, ЗКП відіграють важливу роль у регуляції мікроциркуляторних процесів у печінці, тому їх активація та підвищення контрактильності супроводжуються порушеннями внутрішньопечінкової гемодинаміки, розвитком ішемії гепатоцитів та активацією фіброгенезу в печінці [11, 14]. При прогресуванні ХХП (розвитку ЦП) рівень амонію в сироватці крові зростає, що зумовлено змінами мікробіому кишечника та надмірною продукцією амонію, зниженням метаболізму амонію в циклі сечовини та шляхом синтезу глутаміну та портосистемним шунтуванням через колатералі в печінці (при розвитку та прогресуванні порталюю гіпертензії) [14].

Сучасні дані свідчать про порушення метаболічної функції печінки вже на ранніх стадіях ХХП. При НАЖХП встановлено порушення функціональної здатності печінки до синтезу сечовини, зниження експресії генів ферментів циклу сечовини вже на стадії простого стеатозу, що призводить до зниження виведення амонію та розвитку гіперамоніємії на доциротичній стадії. Амоній є нейротоксичною молекулою, яка легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і займає центральне місце в патогенезі печінкової енцефалопатії (ПЕ) [15]. Навіть за відсутності клінічних ознак вираженої ПЕ набряк астроцитів головного мозку низького ступеня, який відмічають при НАЖХП, може мати негативні наслідки та погіршити перехресний зв'язок між набряклами астро-

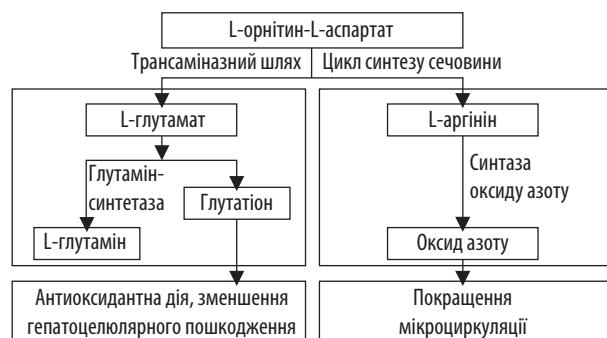
цитами та нейронами головного мозку [16]. Тому припускають, що хронічне системне запалення низького ступеня при НАЖХП у поєднанні з несуттєвим підвищеннем рівня амонію в сироватці крові негативно впливає на когнітивні функції уже на ранніх стадіях захворювання, що може бути пов'язано з початком розвитку мінімальної ПЕ у пацієнтів із НАЖХП [15]. Тобто гіперамоніємія у хворих на доциротичній стадії ХХП призводить до прогресування патології та розвитку печінково-клітинної недостатності, ПЕ та порталової гіпертензії. Раннє виявлення гіперамоніємії має важливе клінічне значення, оскільки зниження рівня амонію може запобігти прогресуванню ХХП та стати новою терапевтичною мішенню в її лікуванні [17].

Не завжди є можливість провести повноцінну діагностику функціонального стану печінки. Однак порушення детоксикаційної функції печінки передбачає збільшення вираженості гіперамоніємії, рівень якої необхідно знижувати шляхом застосування лікарських засобів, одним з яких є L-орнітин-L-аспартат (оригінальний препарат Гепа-Мерц) [18]. Механізм дії препаратору Гепа-Мерц полягає у знешкодженні амонію шляхом синтезу сечовини та глутаміну. Ключову роль у реалізації послідовності реакцій детоксикації амонію в циклі синтезу сечовини відіграє орнітин, який засвоюється мітохондріями перипортальних гепатоцитів та стимулює активність та продукцію ферменту карбамоїлфосфатсинтетази (першого ферменту циклу сечовини). Останній за участю N-ацетилглутамінової кислоти забезпечує перетворення амонію в карbamоїлфосфат, з якого після низки послідовних перетворень утворюються молекули сечовини. Аспартат доповнє вплив орнітину на процес знешкодження амонію через стимуляцію синтезу глутаміну в перivenозних гепатоцитах, м'язах та головному мозку.

Надзвичайно важливим для пацієнтів із ЦП є те, що синтез глутаміну активується не тільки в печінці, але й у м'язах, оскільки у цієї групи хворих активність ферментів орнітинового циклу є зниженою, тому синтез глутаміну в м'язах є основною реакцією процесу детоксикації амонію [19]. Є свідчення про те, що можливі механізми гепатопротекторної дії препарату Гепа-Мерц забезпечуються шляхом опосередкованого перетворення L-орнітину в L-глутамат з подальшим синтезом L-глутаміну і глутатіону (потужного антиоксиданта) та шляхом конверсії L-орнітину в L-аргінін, який є субстратом для продукції оксиду азоту, що зумовлює зменшення накопичення колагену та ліпідів та уповільнення процесу фіброгенезу в печінці [21].

У ряді експериментальних робіт показано, що активація ЗКП є зворотним процесом. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* встановлено, що зниження гіперамоніємії за допомогою головного детоксиканта (на основі L-орнітину) значною мірою запобігає загибелі гепатоцитів та приводить до деактивації ЗКП, підвищення активності ендотеліальної NO-сінтази, продукції оксиду азоту, що зумовлює зменшення накопичення колагену та ліпідів та уповільнення процесу фіброгенезу в печінці [21].

Рисунок Механізм гепатопротекторної дії препарату Гепа-Мерц



Застосування L-орнітин-L-аспартату характеризується включенням обох амінокислот в орнітиновий цикл, що забезпечує не тільки детоксикацію амонію, але й біосинтез проліну та поліамінів (сперміну, спермідину, путресцину), необхідних для синтезу ДНК, реплікації клітин та регенерації гепатоцитів [22, 23]. У дослідженні за участю хворих на ЦП з гіперамоніємією та хронічною ПЕ встановлено, що застосування L-орнітин-L-аспартату в дозі 18 г на добу перорально протягом 14 днів супроводжувалося зниженням порівняно з плацебо рівня амонію у венозній крові натоще та після прийому їжі, зменшенням вираженості ПЕ за даними індексу портосистемної енцефалопатії (Portosystemic Encephalopathy Index) та даними оцінки психічного статусу. Через 14 днів у хворих, які отримували L-орнітин-L-аспартат, відмічали нормалізацію рівня амонію натоще [24]. Схожі результати щодо ефективності L-орнітин-L-аспартату в корекції порушень детоксикаційної функції печінки у хворих із вираженою ПЕ та гіперамоніємією отримані в дослідженні G. Kircheis та співавторів (2002) [25]. У дослідженні M. Bai та співавторів (2014) за участю хворих на ЦП, яким проведено транс'єгулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування, при застосуванні препарату Гепа-Мерц відмічали більш виражене зниження рівня амонію на 1-й, 4-й і 7-й день спостереження та покращення психічних функцій порівняно з пацієнтами контрольної групи [26].

Інструментальні методи діагностики

Одним із найпоширеніших і доступних методів візуалізації при ХХП є ультразвукове дослідження, яке дозволяє визначити розміри, ехогенність, наявність горбистості контуру печінки, вимірювати діаметр ворітної вени та провести оцінку наявності тромбів у печінковій та ворітній вені. Допплерівське сканування може бути корисним у діагностиці синдрому Бадда — Кіарі та тромбозу ворітної вени. Встановлено, що транзиторна еластографія демонструє хорошу чутливість, специфічність і високу точність для виявлення ЦП [27]. У свою чергу, комп’ютерна томографія дозволяє більш точно встановити локалізацію ураження печінки або обструкцію жовчовивідних шляхів. Однак з метою діагностики гепатоцелюлярної карциноми варто надати перевагу трифазній комп’ютерній томографії. При проведенні електроенцефалографії можна виявити дельта-хвилі, характерні для ПЕ. Езофагогастроуденоскопія може бути корисною в діагностиці та лікуванні варикозно розширеніх вен стравоходу. Проте біопсія печінки на сьогодні залишається найточнішим методом, який дозволяє встановити тяжкість ураження паренхіми печінки при ХХП [6]. Метод може використовуватися для точного встановлення діагнозу, оцінки некрозапальні активності печінки, вираженості фіброзу, виключення супутніх причин захворювання печінки (аутоімунного гепатиту), прогнозування перебігу вже діагностованого захворювання печінки та оцінки ефективності лікування у IIb та III фазах клінічних досліджень. При плануванні проведення біопсії варто враховувати ймовірність розвитку потенційних побічних ефектів для пацієнта (інфекція, біль, кровотеча), тому, за даними I. Sporea та співавторів (2008), метод є віправданим для точного визначення стадії та класифікації хронічного вірусного гепатиту С [28].

Отже, у хворих на ХХП на ранніх стадіях відмічають гіперамоніємію, раннє виявлення якої може дозволити запобігти прогресуванню захворювання (розвитку фіброзу печінки та порталової гіпертензії) шляхом вчасно розпочатої терапії L-орнітин-L-аспартатом (оригінальним препаратом Гепа-Мерц), що забезпечує знешкодження амонію в клітинах печінки, м'язах і астроцитах головного мозку.

Список використаної літератури

1. Cheemerla S., Balakrishnan M. (2021) Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin. Liver Dis.* (Hoboken), 17(5): 365–370. DOI: 10.1002/cld.1061.
2. Björkström K., Franzén S., Eliasson B. et al. (2016) Risk factors for severe liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 17(13): 2769–2775.
3. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F. et al. (2018) Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.*, 69(3): 718–735.
4. Sotoudehmanesh R., Sotoudeh M., Ali-Asgari A. et al. (2006) Silent liver diseases in autopsies from forensic medicine of Tehran. *Arch. Iran Med.*, 9(4): 324–328.
5. Raszeja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W. et al. (2008) Non-alcoholic fatty liver disease — new view. *Pol. Merkur Lekarski*, 24(144): 568–571.
6. Lala V., Zubair M., Minter D.A. (2022) Liver Function Tests.
7. Шерлок Ш., Дули Д. (2002) Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. (пер. с англ.). ГЭОТАР-Медиа, Москва, 864 с.
8. Вялов С.С. (2012) Алгоритмы диагностики. МЕДпресс-информ, Москва, 127 с.
9. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6): 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
10. Підгірний Я.М. (2018) Гостра печінкова дисфункція і вагітність. Мед. неотл. сост., 3: 7–13.
11. Sharma A., Nagalli S. (2023) Chronic Liver Disease.
12. European Association for the Study of the Liver (2021) EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.*, 75(3): 659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
13. Налапко К.К., Гетьманенко О.А., Купершмидт В.Р. та ін. (2012) Синдром эндогенной интоксикации и его гепатотропная коррекция в клинической практике. Укр. журн. екстрем. мед. імені Г.О. Можаєва, 13(2): 28–33.
14. Balcar L., Krawanja J., Scheiner B. et al. (2023) Impact of ammonia levels on outcome in clinically stable outpatients with advanced chronic liver disease. *JHEP Rep.*, 5(4): 100682.
15. Kjærgaard K., Mikkelsen A.C.D., Wernberg C.W. et al. (2021) Cognitive Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—Current Knowledge, Mechanisms and Perspectives. *J. Clin. Med.*, 10(4): 673. DOI: 10.3390/jcm10040673.
16. Kimelberg H.K. (2005) Astrocytic swelling in cerebral ischemia as a possible cause of injury and target for therapy. *Glia*, 50: 389–397.
17. De Chiara F., Habesision A., Davies N. et al. (2017) Early increase in ammonia is a feature of Non-Alcogolic Fatty Liver Disease and the ammonia lowering drug, Ornithine Phenylacetate (OP-OCR002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 7(1): S73–S74. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.01.099.
18. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847651.
19. Zafiris O., Kircheis G., Rood H.A. et al. (2004). Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study. *Neuroimage*, 22(2): 541–552.
20. Butterworth R.F. (2019) L-Ornithine L-aspartate: multimodal therapeutic agent for hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J. Pharmacol. Pharm. Res.*, 2(3): 1–7.

Інформація про авторів:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.
Ступницька Ганна Ярославівна — доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Адреса для кореспонденцій:

Неміш Ірина Любомирівна
E-mail: iranemish@ukr.net

21. De Chiara F., Thomsen K.L., Habesision A. et al. (2020) Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 71(3): 874–892.
22. Panasiuk A. (2014) Encefalopatia wątrobowa. In: Forum Medycyny Rodzinnej, 8(2): 64–75.
23. Gutiérrez-de-Juan V., López de Davalillo S., Fernández-Ramos D. et al. (2017) A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One*, 12: e0173914.
24. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. (1998) Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol.*, 28(5): 856–864.
25. Kircheis G., Wettstein M., vom Dahl S., Häussinger D. (2002) Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.*, 17(4): 453–462.
26. Bai M., He C., Yin Z. et al. (2014) Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 40(1): 63–71. DOI: 10.1111/apt.12795.
27. Geng X.-X., Huang R.-G., Lin J.-M. et al. (2016) Transient Elastography in Clinical Detection of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.*, 22(4): 294–303. doi: 10.4103/1319-3767.187603.
28. Sporea I., Popescu A., Sirli R. (2008) Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 14(21): 3396–3402.

Liver «under control»: effective use of diagnostic capabilities in clinical practice

I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. Chronic liver disease (CLD) is one of the major problems of the health care system in the world. In the early stages of the disease, it is not characterized by pronounced clinical symptoms, which leads to delays in seeking medical care. Therefore, it is important to identify groups at increased risk of developing CLD and refer such patients to additional examinations with the aim of early diagnosis. However liver tests in patients with CLD may be within the normal range, which causes new challenges in diagnosis. The violation in the metabolic function of the liver was already noted at the stage of steatosis, leading to a lowering of ammonium excretion and the development of hyperammonemia in the early stages of CLD and the progression of the disease. Early detection of hyperammonemia can prevent the progression of CLD and become a new therapeutic target. Original L-ornithine-L-aspartate detoxifies ammonium and reduces the severity of hyperammonemia, which is characterized by the decrease in contractility and deactivation of the liver stellate cells, the increase in endothelial NO-synthase activity, oxide nitrogen production and suppressing the development of liver fibrosis.

Key words: chronic liver diseases, hyperammonemia, risk factors, diagnostics, L-ornithine-L-aspartate.

Information about the authors:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Stupnytska Hanna Y. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Address for correspondence:

Iryna Nemish
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 12.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 03.05.2023

Підвищення якості освіти та наближення її до оптимального рівня при дистанційній формі викладання патологічної фізіології студентам медичного університету

Р.С. Вастьянов, О.М. Стоянов, О.І. Тірон, В.Є. Вансович, І.О. Остапенко

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Анотація. Дистанційне навчання — нова унікальна форма навчання, на яку змусили перейти попередня пандемія коронавірусної хвороби та нинішня війна. Мета статті: підвищення якості освіти через осмислення ефективності дистанційної роботи співробітників кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету протягом періоду пандемії коронавірусної інфекції та сучасного воєнного стану з акцентом на необхідності урахування психологічного підходу до видозміненого навчання здобувачів вищої освіти. Нагальною потребою в цей час для нас є вдосконалення педагогічних підходів щодо онлайн-навчання студентів. Ми бачимо успіх у системній методичній роботі зі студентами, проведення якої дасть змогу викликати та підвищити у них мотивацію до вивчення гістології. Важливість цього методичного підходу, підкріплена на старших курсах медичних університетів інтеграцією викладання теоретичних і клінічних дисциплін, наближенням викладання до конкретних клінічних випадків, сприятиме оптимізації засвоєння студентами морфологічних знань як мінімум і, безсумнівно, в найближчому майбутньому зумовить краще засвоєння клінічних дисциплін. Використання дистанційного навчання сприяє набуттю студентами навичок самостійної роботи, створює комфортні умови для творчості, підвищує творчий та інтелектуальний потенціал студента за рахунок самоорганізації, здатності взаємодіяти з комп’ютерною технікою та приймати відповідальні рішення, створює сприятливі умови для індивідуального творчого вияву в процесі навчання, розвитку особистості учня. Оптимізація та вдосконалення навчального процесу в закладах вищої медичної освіти полягає в тому, щоб привернути увагу студентів до проблем, з якими сьогодні щоденно стикається медична спільнота.

Ключові слова: дистанційне навчання, якість навчання, ефективність навчання, патологічна фізіологія, морфологія.

Вступ

Дистанційна форма навчання — нова унікальна форма освіти, перейти до якої змусили пандемія коронавірусної хвороби, яка суттєво змінила характер навчання здобувачів вищої освіти, та поточна воєнна ситуація. Зауважимо, що і до вищезазначених критичних ситуацій, які істотно змінили характер навчання здобувачів вищої освіти, дистанційні технології навчання були задіяні на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології та на деяких інших кафедрах Одеського національного медичного університету (ОНМедУ). У пошукових аспектах нами разом із колегами розроблялися теоретичні передумови ефективного використання дистанційного навчання в системі медичної освіти [1, 2].

У статтях та монографіях сучасних авторів, які займаються проблемами та вивченням дистанційної освіти в нашій країні, є певні протиріччя, адже кожен з них, перш ніж приступити до пізнання проблеми, всебічно на своєму особистому досвіді досліджував доцільність та дієвість такої освіти [3–5].

Нами спочатку рухали два основні завдання, які вкрай необхідно було імплементувати в повсякденну діяльність для підвищення ефективності засвоєння студентами курсу патофізіології: а) засвоєння потрібного навчально-матеріалу під час читання лекційного курсу та циклу практичних та/або семінарських (наскільки це було можливо за дистанційної форми спілкування) занять та б) збереження спадкоємності медико-біологічних дисциплін при викладанні студентам матеріалу з патофізіології.

Зазначимо також, що протягом перших тижнів дистанційної педагогічної роботи зі студентами було чітко сформульовано концепцію необхідності аналізу ефективності

психологічного компонента викладання нашої дисципліни для підвищення якості медичної освіти.

Мета статті: підвищення якості освіти через осмислення ефективності дистанційної роботи співробітників кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ОНМедУ протягом періоду пандемії коронавірусної інфекції та сучасного воєнного стану з акцентом на необхідності урахування психологічного підходу до видозміненого навчання здобувачів вищої освіти.

При критичному аналізі досягнутих результатів при дистанційній формі навчання ми усвідомлюємо її об'єктивні недоліки для навчання висококваліфікованих медичних фахівців, оскільки онлайн-технології, при, здається, легкості комунікації спричиняють усе ж таки суттєві труднощі у формуванні комунікативних і практико-орієнтованих компетенцій у студентів-медиків початкових курсів. Нагальною потребою в цей час для нас є вдосконалення педагогічних підходів щодо онлайн-навчання студентів. У зв'язку з цим представляємо свої погляди щодо вищевикладених проблемних моментів.

Актуалізація збереження наступності у викладанні медико-біологічних дисциплін з патологічної фізіології

Важливим є підвищення інтелектуального, наукового, освітнього, професійно орієнтованого рівня майбутніх лікарів, забезпечення їх сучасними, більш ефективними інноваційними та інформаційними медичними технологіями. Методичні аспекти викладання медичних дисциплін,

наприклад морфологічних (особливо гістології та цитології), на нашу думку, є дуже важливими.

Перший аспект: ми впевнені і акцентуємо увагу студентів на послідовності та спадкоємності вивчення медичних дисциплін та отримання відповідних знань і компетенцій. При цьому чітке розуміння та орієнтація в морфологічних знаннях суттєво полегшує студентам засвоєння таких фундаментальних дисциплін, як біохімія, патологічна анатомія, патологічна фізіологія та ін.

У зв'язку з цим відзначаємо крайню неповноцінність, неспроможність і вузькість лікарського світогляду при нерозумінні найпростіших патоморфологічних змін у пацієнтів з різноманітними патологічними процесами захисного, дегенеративного, травматичного, інфекційного, пухлинного генезу...

Впевнені, що тільки повноцінне розуміння логічних ланцюжків уявлень студентів, інтернів (згодом і лікарів різного профілю) щодо будови, структури, функції, структурно-функціональної інтеграції (взаємодії) органів та систем критично важливе для правильного розуміння дисфункциональних порушень інтеграційних процесів у патології [6]. Адже чітке розуміння тріади Вірхова в підтримці гомеостатичних констант організму гарантує лікарів адекватне виконання клініко-лабораторної триади: ранню та правильну діагностику конкретного патологічного процесу, його патогенетично обґрунтовану комплексну фармакокорекцію та відновлювальний механізм у реабілітаційний період, що загалом включає нормалізацію, зокрема й морфологічних критеріїв клітинної активності.

Другий момент, на якому дозволяє зупинитися наш багаторічний досвід викладання гістології. Впевнені у критичній важливості мотиваційної складової навчання гістології. Її формування — важлива педагогічна проблема, оскільки неймовірно складно змусити студента вивчати матеріал, якщо він не розуміє, навіщо йому це потрібно.

Підвищити мотивацію студентів медичних закладів вищої освіти означає дати країні майбутніх висококласних лікарів, які в подальшому врятують мільйони життів.

- Мотивація щодо навчання у студентів детермінується:
- усвідомленням найближчих і кінцевих цілей навчання;
 - усвідомленням теоретичної та практичної значущості знань;
 - емоційною формою викладення навчального матеріалу;
 - демонстрацією «перспективних ліній» у розвитку наукових понять;
 - професійною спрямованістю навчальної діяльності;
 - створенням завдань та питань, що викликають проблемні ситуації у структурі навчальної діяльності;
 - культивуванням допитливості та «пізнавального психологічного клімату» в навчальній групі [7].

Впевнені, що подібний комплексний підхід до реалізації всіх цих факторів створює та підвищує мотивацію учнів, безпосередньо впливає на створення цілісної картини майбутньої професії у студентів, наголошує на основній ролі медицини в гармонійному розвитку суспільства, а також підвищує значущість студентів медичних закладів вищої освіти у власних очах. Останнє не менш важливо, адже йдеться про молодих людей, для яких їх імідж в очах друзів та однолітків стойти чи не на першому місці.

Вищезазначене впроваджено в роботу кафедри гістології, цитології та ембріології ОНМедУ та з успіхом ви-

користовується нашим колективом протягом останніх 20 років із щорічним аналізом його ефективності. Протягом навчального року, ускладненого пандемією коронавірусної інфекції, викладачі кафедри удосконалили методику дистанційного читання лекцій та проведення практичних занять з максимальним зачлененням в інтенсивний інтелектуальний процес студентів шляхом включення мультимедійних лекцій зі слайдами, наприклад такими, що полегшують студентам сприйняття проведення електричного імпульсу за шарами сітківки ока. Нецикаво вчити (читай: зурбіти) лише те, що студент зовсім не розуміє (чим грішила колишня система навчання гістології). З появою розуміння з'являються бажання, ентузіазм і мотивація!

Резюючи, зауважимо, що нами розроблено та впроваджено в педагогічну роботу комплекс методологічних прийомів, у рамках якого реалізовано всі компоненти мотиваційної складової у студентів. Цим ми полегшуємо процес навчання на інших кафедрах медичного університету, бо закладена в них ієрархічна система, що базується на формуванні умовного рефлексу пізнання та набуття нових компетенцій, згодом лише зміцнюється та знаходить нові позитивні ефекти підкріplення на інших кафедрах університету [8, 9].

Впевнені, що подібний комплексний підхід, що охоплює всі аспекти студентського життя, може спричинити відгук у свідомості молодого покоління. Студенти розуміють, ким вони мають стати, починають бачити перспективу. Важливо те, що вони вловлюють і чітко усвідомлюють згодом важливість розуміння структурно-функціональної єдності органів та систем організму для формування висококласного фахівця. Студентам цікаво, бо симбіоз розуму та емоцій змушує їх йти далі і далі в освоєнні нових гістологічних знань. Вони розуміють теоретичну (на II курсі) і практичну (на VI курсі) цінність отримуваних знань, усвідомлюють найближчі та кінцеві перспективи.

Отже, успіх ми бачимо в системній методичній роботі зі студентами, реалізація якої дає змогу викликати та підвищити у них мотивацію до вивчення гістології. Важливість цього методичного прийому, підкріплена на старших курсах медичних закладів вищої освіти інтеграцією викладання теоретичних та клінічних дисциплін, наближенням навчання до конкретного хворого, сприятиме оптимізації засвоєння морфологічних знань студентами як мінімум і, безперечно, у найближчій перспективі приведе до кращого засвоєння ними клінічних дисциплін.

Застосування психологічного підходу в дистанційній роботі зі студентами: недоліки та способи їх подолання

Актуальність проблеми психологічних аспектів навчання у віртуальному середовищі продиктована потребою розвитку навичок самостійної діяльності та дослідницького креативного підходу, формування критичного мислення, нової культури, активного саморозвитку особистості при дистанційній формі освіти.

Віртуальний освітній простір суб'єкта відображає взаємозв'язок усіх сфер особистості: інтелектуальної, емоційної, ціннісно-смислової, поведінкової та ін.

У даний час практично відсутні дослідження, які все-бічно розкривають психологічні умови організації дистанційного навчання. Саме поняття телекомуникаційного комп'ютерного освітнього середовища ще не набуло на-

лежного розгляду з психологічної точки зору. Незрозуміло, яких спеціальностей можна навчати в телекомунікаційному освітньому середовищі, а яких — неможливо або можливо частково. Питання дистанційної освіти не мають до теперішнього моменту належного психологічного обґрунтування.

Ефективність процесу навчання з використанням комп’ютерних технологій можлива тільки в тому випадку, якщо для цього створені необхідні умови. Однією з таких умов є психологічна підтримка студентів, метою якої є створення сприятливого психологічного клімату при проведенні дистанційного навчання, надання допомоги учням у виробленні індивідуального стилю, орієнтованого на ефективне засвоєння знань. Для викладачів одними з основних труднощів є відсутність можливості безпосередньо спостерігати за реакцією учнів на пропонуваний навчальний матеріал, неповне або неправильне розуміння за умов письмового зворотного зв’язку між студентами та викладачами. Повноцінний зоровий контакт, який забезпечує координацію ресурсів уваги, контроль сприйняття інформації і формування навичок, порушується (при онлайн-лекціях) або зникає (при листуванні і розміщенні матеріалів у мережі).

Виділяють наступні завдання психологічної підтримки дистанційного навчання: вивчення середовища (комунікативних індивідуальних особливостей учасників), вивчення особистих якостей, рівня розвитку психічних властивостей і якостей, особливостей міжособистісних відносин учасників дистанційного навчання; передача учасникам дистанційного навчання значущої інформації з дисципліни; створення найбільш сприятливих умов для розвитку необхідних особистісних якостей студента і викладача протягом усього процесу навчання і їх повноцінної адаптації до умов навчання; забезпечення індивідуально-диференційованого підходу, який ґрунтуються на психологічних особливостях студента, подолання часто домінуючого авторитарного стилю при традиційному викладанні.

Серед наявних підходів можна виділити основні напрямки психологічних досліджень навчання людини у віртуальному просторі: вивчення психологічних умов успішного навчання (психологічних особливостей, властивостей, необхідних для дистанційного навчання); на основі дослідження психологічних особливостей студентів, які успішно навчаються в цій системі, — створення психологічної моделі «ефективного студента», виділення його інтеграційних особистісних характеристик (показників розумового розвитку, особливостей модальності сприйняття інформації, характеристик темпераменту й особистісних якостей, що є професійно значущими та забезпечують успішне дистанційне навчання); розробка методів дистанційної психологічної діагностики абитурієнтів; психологічний аналіз методичних засобів навчання в системі дистанційної освіти на предмет їх психологічної адекватності цілям і задачам, який зумовить необхідність розробки нових засобів дистанційного навчання; створення методів і практичного психологічного інструментарію для вирішення проблеми ідентифікації учнів при контролльному тестуванні через мережу Інтернет.

Вбачаються перспективними теми і напрямки психологічних досліджень, пов’язані з навчанням у віртуальному середовищі.

У рамках педагогічної психології постають завдання групового та індивідуального дистанційного навчання,

розробки і застосування навчальних програм, моделей для тренінгу психологічних якостей, оцінки можливості перенесення знань і навичок, одержуваних у віртуальному середовищі, в реальне життя.

Організаційну психологію і психологію праці переважно цікавлять вивчення нових форм занятості та організаційної поведінки в умовах Інтернету, трансформація професій, впровадження комунікативних і організаційних принципів мережевих ігор у роботу професійних виробничих, комерційних і наукових колективів [10, 11].

З урахуванням описаних психологічних аспектів навчання в середовищі Інтернету і функціонування людини у віртуальному світі в цілому можна відзначити, що навчання в цьому просторі несе як найширші можливості, так і досить серйозні обмеження, пов’язані з уже зафікованими ризиками (Інтернет- і комп’ютерна залежність, низька доступність невербальних засобів спілкування, стрес внаслідок втрати інформації при зборах обладнання або програмного забезпечення і мережі, психопатологія, анонімність тощо).

Інтегруюча роль патологічної фізіології у формуванні у студентів комунікативних, практико-орієнтованих компетенцій, що детермінують успіх подальшого навчання на клінічних кафедрах та базах

У медичній освіті ХХІ ст. ще більше зросла інтегруюча роль патофізіології. Це зумовлено, як нам вбачається, поглибленим уявленням про природу людини та її хвороби, багато з яких викликані як вадами спадковості, що збільшуються, конституції, реактивності організму людини, пов’язаними з погіршенням умов навколошнього середовища, так і мутацією, високою агресивністю низки вірусів (ВІЛ, Ебола, Зіка та ін.) [12].

Медицина не терпить посереднього до неї ставлення: той, хто рятує людські життя, має бути мотивований до отримання знань. І щоб прищеплювати студентам любов до їхньої професії, треба починати з базових, теоретичних дисциплін, особливо з патологічної фізіології, яка як «філософія медицини» є своєрідним «мостом» між теоретичною та практичною медициною. Основою цього «щеплення», безумовно, є мотивація як головна рушійна сила в поведінці та діяльності, а також у процесі формування майбутнього професіонала. Її формування — важлива педагогічна проблема, оскільки неймовірно складно змусити студента вивчати матеріал, якщо він сам не розуміє, навіщо йому це потрібно [13].

З точки зору підвищення ролі мотиваційної складової проаналізуємо основні аспекти викладання теоретичних дисциплін. Класична побудова вивчення матеріалу на теоретичних кафедрах враховує обов’язковий облік вихідних знань, контроль вивчення матеріалу, викладення нового матеріалу та виконання самостійної частини заняття — вирішення тестів, ситуаційних завдань, заповнення альбомів, відповіді на запитання викладача. Зауважимо, що безпосередньо якість та зміст самостійної роботи відрізняються на загальнотеоретичних та клінічних кафедрах, у чому, на наш погляд, і полягає можливий ресурс оптимізації теоретичних знань студентів. Впевнені, що більшу увагу слід приділяти вивченням функціонування органів безпосеред-

ньо на людині (йдеться про добровольців-студентів). Слід частіше впроваджувати у практичні заняття на кафедрі фізіології такі важливі навички, як вимірювання артеріального тиску, визначення пульсу, локалізація серцевого поштовху, визначення груп крові, об'єктивних показників, що характеризують функціональний стан дихання, серцево-судинної системи, системи виділення тощо.

Вважаємо, що для підвищення ефективності навчання студентів під час практичного заняття слід приділити увагу виробленню у них основних передумов клінічного мислення — встановлення клінічного діагнозу в більшості випадків не можливе без гармонійного поєднання професійного та творчого методів діагностики, без уміння оцінити всі наявні у пацієнта симптоми, лабораторні показники та їх відхилення від норми, а також наявність коморбідної патології [14]. Тому невід'ємно частиною семінарів та практичних занять стає використання ситуаційних завдань та клінічних прийомів. У таких випадках студент отримує можливість «приміряти» на себе роль лікаря та випробувати справжній азарт при формулюванні правильного діагнозу.

Впевнені, що на кафедрі патофізіології викладачі здатні оптимізувати викладання матеріалу студентам таким чином, щоб кожен з них отримував інтегральні дані про кожну функцію, роботу органів та системи органів у нормальніх умовах, в умовах адаптації до дії факторів зовнішнього середовища, а також за патологічних процесів. Клінічна спрямованість навчального процесу на кафедрі патофізіології має враховувати також глибше засвоєння знань студентами з нейропатофізіології, патофізіологічних основ діагностики, клінічної патофізіології, що полегшить подальше навчання на клінічних кафедрах.

Наприклад, великої медико-соціальної значущості набуває проблема поєднаних захворювань, зумовлена зростаючою агресивністю довкілля й альтеруючим впливом екзогенних його чинників, потім слід звертати увагу студентів на це в аспекті подальшого вивчення клінічних дисциплін. Формування коморбідної патології пов'язане зі стресорними навантаженнями, інформаційним стресом, морфогенетичними та регуляторними порушеннями імунної системи та іншими дисфункціями [13]. Коморбідність — одна з найважливіших проблем сучасної медицини, оскільки дефіцит знань у цій галузі заважає ефективному патогенетично обґрунтованому лікуванню, реабілітації та профілактиці. Вирішення цієї проблеми залежить від ґрутовного патофізіологічного аналізу патогенезу коморбідної патології. Є багато даних про те, що в патогенетичних механізмах різних захворювань — шизофренії, хвороб щитоподібної залози, цукрового діабету, ревматоїдного артриту, ревматизму, атеросклерозу та ін., додатково до основних, виділяють ідентичні імунні дисфункції. Отже, слід надалі поглиблювати знання студентів із загальної патофізіології, давати чіткі уявлення про етіологію, патогенез, реактивність та резистентність організму, роль спадковості, конституції, механізми дії регуляторних систем.

Таким чином, якщо студенти додатково до отриманих теоретичних знань закріплять їх при виконанні практичних навичок, ступінь засвоєння конкретного матеріалу буде значно вищим. При цьому зростає потік інформації, що надходить до кожного студента з різних сенсорних систем, формуються нові умовні рефлекси, активуються процеси пам'яті та запам'ятування, а також — що важ-

ливо — удосконалюється логічно-абстрактне мислення, вкрай необхідне для успішного навчання на старших курсах. Кращому засвоєнню знань, на нашу думку, сприятий та можуть також наступність та інтеграція викладання всіх дисциплін «по горизонталі» та «по вертикалі».

Знання з патологічної фізіології вперше розкривають студентам наукове діалектично обґрунтоване уявлення про роль факторів довкілля, екології, кліматичних змін, соціально-побутових умов у розвитку патології. Разом з тим ми формуємо розуміння про адаптивні та компенсаторні ресурси організму, які можуть затримати тяжкі наслідки розвитку хвороби, але ці ресурси не нескінчені: вони можуть виснажуватися, і тоді хвороби закінчуються летально [15]. Саме тому слід розвивати профілактичний напрямок у медицині. Ще О.О. Богомолець та його учні показали, що низька реактивність сполучної тканини, як правило, поєднується з більш тяжким перебігом хвороби, повільним загоєнням ран та затримкою формування навколо пошкоджених тканин «грануляційного» валу, уповільненім зрошенням кісток після переломів і, нарешті, зниженням імунітету, підвищеною чутливістю до інфекції внаслідок ослаблення функції лімфоцитів — генераторів антитіл [16].

Одними із перспективних напрямів розвитку методики викладання теоретичних та клінічних дисциплін є впровадження та широке використання мультимедійних засобів навчання, що дозволить створити «кумулятивний ефект» від синхронного подання інформації з різних джерел. Наявність ігорового компонента у процесі засвоєння знань сприятиме формуванню багатоступінчастого бачення наукової картини живої природи, поліцентризму в біологічному світогляді та формуванню цілісної картини функціонування організму людини в умовах норми та патології [7].

Перспективно, на наш погляд, є розробка мультимедійних засобів інтерактивного навчання, що передбачають різнопланове подання інформації з можливостями самоконтролю та самоаналізу. Ця сфера використання комп'ютерної техніки в наших умовах застосовується надто утилітарно. Тому необхідна розробка мультимедійних енциклопедій та рольових ігор, які б повністю відповідали початковій програмі теоретичної та/або клінічної дисципліни. При цьому вирішується два основні завдання: покращується якість викладання навчального матеріалу та суттєво зростає ефективність оволодіння студентами знань за такого типу надання інформації.

Зауважимо, що на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ОНМедУ значний обсяг робіт у цьому напрямі триває вже протягом 2 років. Студенти в повному обсязі забезпечені всіма необхідними джерелами знань: у їх розпорядженні перевірені часом та новітні підручники, доступ до електронної бібліотеки університету, можливість знайти в інтернеті будь-яку статтю, що цікавить, численні методички, складені співробітниками кафедри, які можна переглянути безпосередньо перед початком заняття для закріplення вивченого матеріалу [14]. Але цінність будь-якого закладу вищої освіти — у його викладачах: саме досвідчені та високопрофесійні лектори кафедри здатні «запалити» аудиторію. Вони в цікавій і яскравій ораторській манері доносять до слухачів суть матеріалу, що викладається, щоб студенти змогли образно уявити собі патологічний процес, що відбувається не в абстрактному «організмі», а в цілком одухотвореному, нехай тільки в їх уяві, пацієні [5].

Ще одним з аспектів розглянутої проблеми є видання навчальної літератури для студентів. Над цим співробітники наших кафедр також працюють тривалий час, що втілилося в підготовці низки підручників та навчально-методичних посібників з фізіології, патологічної фізіології, терапії, хірургії. Перевагами підручників, написаних співробітниками кафедр, є їх адаптованість до потреб студентів, облік особливостей викладання теоретичних та клінічних дисциплін у кожному закладі вищої освіти, а також всебічність подання навчального матеріалу, незважаючи на можливі акценти у його викладанні. На наш погляд, видання навчальної літератури з різних медичних спеціальностей також є перспективним засобом ефективного засвоєння та закріплення знань майбутніми лікарями.

Ми переконані в тому, що підвищення якості навчання, оптимізація та вдосконалення навчального процесу в медичних університетах полягають у тому, щоб привернути увагу тих, хто навчається, до проблем, з якими сьогодні повсякденно має справу медична громадськість.

Прийняті сьогодні норми стандартизації діагностики, лікування, профілактики різної патології не можуть і не повинні унеможливлювати індивідуальний підхід до лікування хворого з урахуванням його віку, статі, спадковості, конституції, реактивності, стадії розвитку хвороби. Ці знання дає курс загальної та клінічної патофізіології, який на всіх стадіях розвитку медичної науки удосконалюється та поглибується.

Висновки

У зв'язку з необхідністю підвищення якості освіти персоніфіковане та розвиваюче навчання з використанням психологічних можливостей засобів вивчення дисциплін у віртуальному середовищі виводить педагогіку та психологію на новий рівень розуміння взаємозастосування з метою розумової, творчої, комунікативної і виконавської навчальної діяльності.

Застосування дистанційного навчання допомагає студентам набути навичок самостійної роботи, створює комфортні умови для творчості, підвищує творчий та інтелектуальний потенціал учня за рахунок самоорганізації, вміння взаємодіяти з комп’ютерною технікою і самостійно приймати відповідальні рішення, створює сприятливі умови для врахування індивідуальних особливостей творчого самовираження в процесі засвоєння знань, для розвитку особистості учня.

У той самий час інтернет-простір характеризується специфікою, яка може нести потенційні загрози для успішності навчання в ньому. Тому взаємодія з психологами бажана як на етапі розробки курсів дистанційного навчання з метою підвищення їх ефективності, так і в ході його реалізації при виникненні вищезазначених проблем.

У перспективі планується вивчити особливості самовідчуття і задоволеності працею у викладачів у процесі дистанційного навчання порівняно з традиційним.

Успіх ми бачимо в системній методичній роботі зі студентами, реалізація якої даст змогу викликати та підвищити у них мотивацію до навчання. Впевнені, що намагання поєднати основні принципи та методи викладання теоретичних та клінічних дисциплін, наближення навчання до конкретного хворого сприятимуть оптимізації засвоєння теоретичних знань здобувачами вищої освіти, кращому засвоєнню ними клінічних знань та набуттю важливих для майбутньої роботи фахових компетентностей.

Список використаної літератури

- Полясний В.А., Годлевский Л.С., Вастьянов Р.С., Кресюн Н.В. (2015) Дистанционное обучение в системе медицинского образования. Учебно-методическое пособие. Одесский национальный медицинский университет, Одеса, 17 с.
- Полясный В.А., Годлевский Л.С., Вастьянов Р.С., Кресюн Н.В. (2015) Применение программы виртуального инструментария «LabVIEW» в медицинской практике. Одесский национальный медицинский университет, Одеса, 42 с.
- Казаков В.Н., Климовичук В.Г., Владимиристкий А.В. (2005) Дистанционное обучение в медицине. ООО «Норд», Донецк, 98 с.
- Котюжинская С.Г., Шмакова И.П., Гончарова Л.В. (2021) Дистанционное образование в медицине: преимущества и недостатки. Досягнення клінічної та експериментальної медицини, 1: 147–151.
- Кущ О.Г., Омелянчук В.М., Бессараф Г.И. и др. (2017) Дистанционное обучение в системе медицинского образования. Медична освіта, 4: 85–89.
- Вастьянов Р.С., Савицкий И.В., Левченко Е.М., Остапенко И.О. (2017) Превалирующая роль мотивации у студентов кафедры загальної та клінічної патологічної фізіології Одеского національного медичного університету. Досягнення біології та медицини, 1: 53–57.
- Артьоменко В.В., Вастьянов Р.С., М'ястківська І.В., Зайцев А.С. (2016) Тьюторство у процесі інтегративного підходу в інноваційно-симуляційній методиці навчання студентів-медиків. Одеский мед. журн., 3(155): 59–65.
- Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Муратова Т.М., Добровольський В.В. (2015) Інноваційне комплексне викладання питань нейронауки для вдосконалення професійної освіти неврологів. Інтегративна антропологія, 23: 64–69.
- Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Dzygal O.F. et al. (2017) Integration of teaching theoretical and clinical disciplines as one of the factors of the effectiveness of assimilation of knowledge by students of a medical university. J. Education, Health and Sport, 7(3): 745–758.
- Багдасарова Г.А., Чмыкова Е.В., Богданов И.В. (2003) Психологические аспекты дистанционного обучения. Инновации в образовании, 5: 78–90.
- Лукашенко И., Луценко О. (2016) Психологические аспекты обучения в виртуальном пространстве. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Психології, 60: 40–43.
- Гоженко А.И. (2015) Основы построения теории болезни. Феникс, Одесса, 84 с.
- Вастьянов Р.С., Гуркалова И.П., Бабий В.П., Кузьменко И.А. (2016) Перспективы развития и совершенствования преподавания патологической физиологии в медицинских университетах. Експериметальна і клінічна медицина, 2(71): 31–35.
- Вастьянов Р.С., Савицкий И.В., Левченко Е.М., Дзыгал А.Ф. (2017) Проблемы и перспективы обучения иностранных студентов в медицинском университете. Професійна освіта: проблеми і перспективи. ІПТО НАН України, Київ, 12: 14–18.
- Якименко Е.А., Вастьянов Р.С., Гуркалова И.П. и др. (2016) Патогенетические механизмы коморбидной патологии при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева). Експеримент. клін. мед., 2(71): 237–241.
- Богомолец А.А. (1947) Значение реактивности организма в вопросах восстановительной терапии. Мед. журнал, 16: 21–43.

Quality of education improving and it approaching to optimal level in the distance form of pathological physiology teaching to medical university students

R.S. Vastyanov, O.M. Stoyanov, O.I. Tiron, V.Ye. Vansovych, I.O. Ostapenko

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Abstract. Distance learning is a new and unique form of education, which got forced to switch to by the previous pandemic of coronavirus disease and current war. The aim of this article is to improve the quality of education through the understanding of the effectiveness of remote work of employ-

ees of the Department of General and Clinical Pathological Physiology of Odesa National Medical University during the period of the coronavirus infection pandemic and the modern state of war, with an emphasis on the need to take into account the psychological approach to the modified training of students of higher education. The urgent need of time requires us to improve pedagogical approaches to online education of students. We see success in systematic methodological work with students, the implementation of which will make it possible to evoke and increase their motivation to study histology. The importance of this methodological technique, supported in the senior years of medical universities by the integration of teaching theoretical and clinical disciplines, the approximation of teaching to specific clinical cases will help optimize the assimilation of morphological knowledge by students at least

Інформація про авторів:

Васильев Руслан Сергійович — заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвісіцького Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.

Стоянов Олександр Миколайович — заслужений винахідник України, доктор медичних наук, професор кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.

Тірон Оксана Іванівна — кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.

Вансович Віталій Євгенович — хірург вищої категорії, член Європейської асоціації ендоскопічних хірургів, доктор медичних наук, професор кафедри загальної та військової хірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.

Остапенко Ігор Олегович — асистент кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвісіцького Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Стоянов Олександр Миколайович
65082, Одеса, Валіховський пров., 2
E-mail: anstoyanov@ukr.net

and, undoubtedly, in the near future will lead to a better assimilation of clinical disciplines. The use of distance learning helps the students to acquire skills of independent work, creates comfortable conditions for creativity, increases the creative and intellectual potential of the student through self-organization, the ability to interact with computer technology and make responsible decisions, creates favorable conditions for individual creative expression in the process of learning, for the development of the student's personality. The authors are convinced that the optimization and improvement of the educational process in medical universities is to draw students' attention to the problems that the medical community is dealing with on a daily basis today.

Key words: distant teaching, quality of education, efficacy of teaching, pathological physiology, morphology.

Information about the authors:

Vastyanov Ruslan S. — Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the V.V. Pidvysotsky Department of general and clinical pathological physiology of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Stoyanov Oleksandr M. — Honored Inventor of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of neurology and neurosurgery of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Tiron Oksana I. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of histology, cytology and embryology of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Vansovich Vitaly Ye. — Surgeon of the highest category, Member of the European Association of Endoscopic Surgeons, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Military Surgery of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Ostapenko Igor O. — Assistant Professor of the V.V. Pidvysotsky Department of general and clinical pathological physiology of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Address for correspondence:

Oleksandr Stoyanov
65082, Odesa, Valikhovsky lane, 2
E-mail: anstoyanov@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 13.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 23.02.2023

Криза багатопрофільного закладу охорони здоров'я під час пандемії COVID-19

К.В. Щиріна, О.К. Толстанов

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація. *Мета:* розробити рекомендації щодо нівелювання впливу кризових чинників на роботу багатопрофільних закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19. Для досягнення мети в ході дослідження вирішено ряд завдань: визначено види закладів охорони здоров'я, функції багатопрофільних лікарень та їх значення під час пандемії COVID-19; встановлено внутрішні та зовнішні чинники виникнення кризи та проаналізовано їх негативний вплив на роботу закладів охорони здоров'я в умовах поширення COVID-19; розроблено рекомендації, спрямовані на подолання кризи та нівелювання негативного впливу внутрішніх та зовнішніх чинників у разі нової хвилі COVID-19. *Методи дослідження.* У ході дослідження використані загальнонаукові методи пізнання: індукції та дедукції, аналізу та синтезу, асоціації та аналогії. *Результати.* Встановлено, що багатопрофільні лікарні виявилися неготовими до несподіваного збільшення кількості випадків інфікування COVID-19. Як і більшість інших закладів охорони здоров'я, вони опинилися в кризі, спричиненій зовнішніми та внутрішніми чинниками. Нівелювання негативного впливу цих чинників можливе за умови вжиття ряду заходів. Такими заходами є підвищення оплати праці та забезпечення безпеки медичних працівників; збільшення державного фінансування сфери охорони здоров'я; збільшення фінансування медичної науки; застосування нових технологій; автоматизація робочих процесів; стандартизація медичних послуг; психологічна підтримка медичного персоналу; розширення заходів сприяння здоровому способу життя населення з боку держави; подальше реформування системи охорони здоров'я України. Практичне значення дослідження полягає в можливості застосування отриманих результатів багатопрофільними лікарнями в кризових ситуаціях.

Ключові слова: багатопрофільний заклад охорони здоров'я, внутрішні та зовнішні чинники, COVID-19, колективний імунітет, штучний інтелект, психологічна допомога.

Визначення проблеми

Перші повідомлення про новий коронавірус SARS-CoV-2, стрімке поширення якого призвело до глобальної пандемії, з'явилися у грудні 2019 р. SARS-CoV-2 став сьомим відомим коронавірусом, який викликає патогенний стан та уражує легені [1]. Поширення коронавірусної хвороби в Україні розпочалося 03.03.2020 р. Перший випадок хвороби підтверджено в Чернівецькій обл. За даними порталу *minfin.com.ua*, станом на 08.02.2023 р. в Україні інфіковано понад 5,3 млн осіб, померли — 111 063 особи [2].

Пандемія COVID-19 виявила серйозні прогалини в готовності системи охорони здоров'я України до кризових ситуацій. В умовах епідемії терміново були потрібні першочергові організаційні заходи, спрямовані на стримування та зниження поширення пандемії. Керівники закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) мали приймати рішення в умовах непростої ситуації, без накопичених знань та досвіду. При цьому кількість інфікованих неухильно збільшувалася. Для боротьби з COVID-19 прийнято рішення про перепрофілювання багатьох ЗОЗ на інфекційні, або так звані ковідні госпіталі, для надання спеціалізованої медичної допомоги хворим. Перепрофілювання торкнулося багатопрофільних лікарень. Однак різні внутрішні та зовнішні чинники спричинили виникнення кризи багатопрофільних ЗОЗ під час пандемії COVID-19. Подолання цієї кризи й недопущення негативного впливу внутрішніх та зовнішніх чинників у разі нової хвилі COVID-19 потребує їх детального вивчення.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Питання впливу внутрішніх та зовнішніх чинників на ЗОЗ розглянуто в багатьох роботах [5–11]. Однак недостатньо дослідженями на сьогодні залишаються внутрішні та зовнішні чинники виникнення кризи багатопрофільних лікарень під час пандемії COVID-19.

Мета: розробити рекомендації щодо нівелювання впливу кризових чинників на роботу багатопрофільних ЗОЗ в умовах пандемії COVID-19.

Виклад основного матеріалу

Невід'ємне та непорушне право кожного громадянина на охорону здоров'я, якісну медичну допомогу та медичне страхування гарантується основним законом держави — Конституцією України [3]. Згідно з положеннями Закону України «Про організацію медичного обслуговування населення в Україні» потреби громадян у такому обслуговуванні забезпечують державні, комунальні та приватні ЗОЗ [4]. За напрямками діяльності вони можуть бути лікувально-профілактичними, фармацевтичними та санітарно-профілактичними. У свою чергу, лікувально-профілактичні ЗОЗ розподіляються на однопрофільні та багатопрофільні (рис. 1).

Рисунок 1 Типи лікувально-профілактичних ЗОЗ [4; систематизовано авторами]





Багатопрофільні лікарні, які є предметом цього дослідження, займають важливе місце у структурі ЗОЗ України. Їх основна перевага — надання комплексної медичної допомоги в межах одного закладу. З початком пандемії багатопрофільні лікарні, як і більшість інших ЗОЗ України, виявилися неготовими до несподіваного збільшення числа випадків інфікування COVID-19 та опинилися в кризі.

У березні 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила, що стрімке поширення нової коронавірусної інфекції набуло характеру пандемії та стало загальносвітовою проблемою. Ця проблема торкнулася всіх країн, у тому числі України. Вже в березні зареєстровані перші випадки COVID-19 серед українських громадян. Зі збільшенням кількості хворих на COVID-19 зросла потреба в мережі, потужностях та інших ресурсах медичних організацій, здатних надавати медичну допомогу в стаціонарних умовах пацієнтам із COVID-19. Ця проблема стала прямим викликом для системи охорони здоров'я, оскільки потребувала екстремної мобілізації, яка полягає в перепрофілюванні в стисливий термін діючих стаціонарів на інфекційні або так звані ковідні госпіталі. Перепрофілювання торкнулося ЗОЗ, визначених розпорядженням керівника робіт з ліквідації наслідків медико-біологічної надзвичайної ситуації природного характеру державного рівня, пов'язаної з поширенням COVID-19 [5]. Згідно з розпорядженням повному перепрофілюванню підлягають багатопрофільні лікарні, в яких частка завантаженості ліжок, забезпечених подачею медичного кисню, на території області перевищує 65%, а також ЗОЗ, які знаходяться в областях з «червоним» рівнем епідеміологічної небезпеки із заповненістю ліжок пацієнтами з COVID-19 >50% [5].

Неготовність перепрофільованих багатопрофільних ЗОЗ до несподіваного збільшення кількості випадків інфікування COVID-19 привело до виникнення кризи, зумовленої зовнішніми та внутрішніми чинниками.

Зовнішні чинники визначаються зовнішнім середовищем та безпосередньо стосуються функціонування медичної організації. У свою чергу, внутрішні чинники є результатом управлінських рішень всередині ЗОЗ. Зовнішні та внутрішні чинники виникнення кризи багатопрофільних лікарень в умовах поширення пандемії COVID-19 наведені в таблиці.

Зовнішні та внутрішні чинники виникнення кризи багатопрофільних медичних закладів взаємопов'язані. Зміна одного чинника може зумовлювати зміну інших.

Проаналізуємо зовнішні чинники виникнення кризи багатопрофільних лікарень під час COVID-19, негативний вплив яких виявився вже на початку пандемії. Багатопрофільні лікарні, перепрофільовані для госпіталізації пацієнтів із COVID-19, виявилися неготовими до різкого підвищення навантаження. Така ситуація спричинена негативним впливом вищезазначених економіко-політичних, правових, фінансових, технологічних та соціальних чинників, до яких можна віднести:

- недофінансування медичної галузі;
- зниження заробітної плати медичним працівникам;
- недостатнє забезпечення ЗОЗ необхідним обладнанням, медикаментами та засобами захисту;
- безвідповідальне ставлення громадян до свого здоров'я, нехтування правилами особистої гігієни, недотримання рекомендацій лікарів та карантинних заходів;
- недостатнє охоплення населення вакцинацією.

Таблиця Зовнішні та внутрішні чинники виникнення кризи багатопрофільних лікарень під час пандемії COVID-19 [6; систематизовано авторами]

Чинники виникнення кризи багатопрофільних лікарень

Зовнішні	Внутрішні
Економіко-політичні, що впливають на розподіл ресурсів у сфері охорони здоров'я населення.	Організаційні, які включають грамотну організацію роботи медичного закладу, розподіл фінансових ресурсів, що надходять із бюджетних та позабюджетних джерел, контроль з боку керівництва за їх використанням тощо.
Правові, що включають політику загалом та конкретні програми у сфері охорони здоров'я, нормативно-правову базу.	Інформаційні, які включають наявність інформаційної бази про обсяги фінансування 303 за рахунок усіх можливих джерел фінансування, наявність інформаційної бази про категорії громадян, які потребують певних видів медичної допомоги, ступінь автоматизації та швидкості обміну інформацією всередині 303.
Технологічні, що включають останні досягнення та інновації в наданні медичних послуг, виробництві діагностичного обладнання, лікарському забезпеченні тощо.	Соціальні, які включають нові вимоги до способу життя, турботи про здоров'я, харчування, культуру поведінки
Фінансові, які включають рівень бюджетного фінансування 303.	Кадрові, які включають рівень кваліфікації керівників та медичного персоналу, їх здібностей, досвіду, мотивації та відданості

Недофінансування медичної галузі багато в чому зумовлене II етапом медичної реформи, який розпочався 1 квітня 2020 р. Ідея «роші йдуть за пацієнтом» в умовах поширення пандемії COVID-19 спрацювала на негатив. У зв'язку з відкладенням лікування неургентних хворих кількість пацієнтів багатопрофільних лікарень значно зменшилася. Відповідно, ЗОЗ недоотримали кошти, які повинні були «прийти» за пацієнтами. Нова система фінансування охорони здоров'я, яка передбачала отримання коштів безпосередньо лікарнею, виявилася неефективною. У результаті у 2020 р. в більшості медичних закладів (984 із 1747), які уклали договір із Національною службою здоров'я України, відмічали дефіцит фінансування [7]. Лікарі, яким за роботу з хворими на COVID-19 пообіцяли надбавку 300%, у країному разі отримували чисті оклади. Коштів, виділених з державного бюджету, було недостатньо для обіцяної доплати. Органі місцевої влади були змушені самі шукати їх для того, аби покращити матеріальний стан медиків. У результаті заробітна плата більшості українських медиків залишилася на рівні докоронавірусного періоду, що підтверджується опитуванням «Active Group», проведеним у січні 2021 р. Згідно з отриманими даними у квітні 2020 р. оплата праці не змінилася у 44,9% респондентів. Більше того, про істотне зниження заробітної плати в розпал пандемії COVID-19 заявили 3,2% медиків. Трохи знизилася зарплата у 3,3% опитаних. У січні 2021 р. ситуація дещо змінилася. Кількість медиків, в яких заробітна плата підвищилася, зросла порівняно з тими медиками, в яких вона знизилася (рис. 2).

Недофінансування медичної галузі вплинуло на забезпечення багатопрофільних лікарень засобами захисту, ліками та обладнанням. Особливо критична ситуація склалася із забезпеченням лікарень кисневими станціями. З метою вирішення цієї проблеми в листопаді 2021 р. з державного бюджету виділено 800 млн грн на обладнання опорних лікарень кисневими станціями. 650 млн грн спрямовано на закупівлі централізованих кисневих станцій та 150 млн грн — на їх проектування та встановлення. Водночас, на думку експертів, такий крок є дещо запізні-

Рисунок 2 Динаміка заробітної плати медичних працівників під час пандемії COVID-19, % [8; систематизовано авторами]

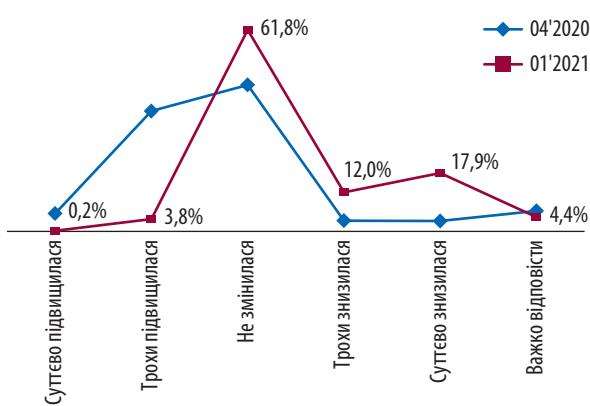
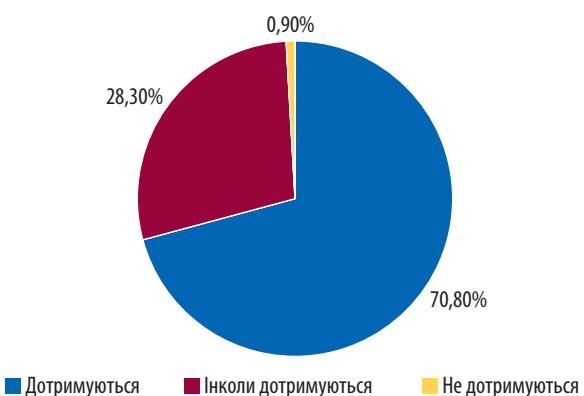


Рисунок 3 Дотримання карантину під час пандемії COVID-19, % [12; систематизовано авторами]



лим. Освоїти кошти та встановити ці станції лікарні змогли лише через кілька місяців [9].

Аналізуючи чинники виникнення кризи багатопрофільних лікарень, варто відзначити недостатнє охоплення населення вакцинацією. За різними оцінками, для колективного імунітету необхідно вакцинувати 60–80% населення [10]. 24.12.2020 р. наказом Міністерства охорони здоров'я України затверджено Дорожню карту з вакцинації від COVID-19, основне завдання якої — вакцинація не менше ніж 50% населення України протягом 2021–2022 рр. Однак, судячи зі статистики Міністерства фінансів України, відповідно до якої на початок лютого 2023 р. кількість повністю вакцинованих осіб в Україні становить 15,2 млн (36% населення України), завдання Дорожньої карти не виконане [11].

Виникнення кризи в багатопрофільних лікарнях зумовлене не лише економіко-політичною ситуацією в країні чи недофинансованістю медичної галузі. Навантаження на ЗОЗ зростає й через безвідповідальне ставлення громадян до свого здоров'я, нехтування правилами особистої гігієни, недотримання рекомендацій лікарів та карантинних заборон. Більшість громадян дотримуються карантину (70,8%), про що свідчить опитування соціологів факультету психології та соціології Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Однак майже $\frac{1}{3}$ опитаних нехтують встановленими обмеженнями (рис. 3).

Розглянемо внутрішні чинники виникнення кризи багатопрофільних ЗОЗ під час пандемії COVID-19. Такими чинниками є:

- відсутність достатньої кількості кваліфікованих медичних кадрів;
- втома, фізичне та емоційне виснаження медиків;
- постійна небезпека для життя та здоров'я медичного персоналу, пов'язана із зараженням COVID-19;
- складнощі з оптимізацією робочих процесів;
- відсутність єдиного ефективного інструменту для збору даних та швидке зростання кількості хворих на COVID-19;
- відсутність актуальних даних лікарень у відкритому доступі;
- відсутність інформаційних систем, які можуть забезпечити дистанційний скринінг пацієнтів та зменшити кількість особистих контактів.

У розпал пандемії багатопрофільні ЗОЗ стикнулися з проблемою масового звільнення лікарів, медичних сестер та санітарок. Основними причинами звільнення стали великий наплив хворих, виснаження, стрес, висока загроза зараження COVID-19 та низька заробітна плата. У зв'язку з цим перед управлінцями постало нове завдання: перерозподілити обов'язки персоналу та перевідкваліфікувати його. При цьому необхідно було подбати про безпеку команди. Не менш важливим для керівництва медичних закладів стало коригування обмежених матеріальних та технічних ресурсів.

COVID-19 загострив потребу в оптимізації робочих процесів. Зокрема, актуалізувалося питання впровадження штучного інтелекту на етапі моніторингу та тестування хворих. Оптимізувати робочі процеси належним чином неможливо й через відсутність єдиного інструменту для збору даних та зростання кількості хворих на COVID-19. У розпал пандемії виникла проблема госпіталізації пацієнтів у критичному стані, яка зумовлена відсутністю актуальних даних лікарень у відкритому доступі. Також загострилося питання дистанційного супроводу пацієнтів, який потребує впровадження інформаційних систем для забезпечення автоматизації даного процесу [13].

Враховуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що причиною виникнення кризи багатопрофільних ЗОЗ є сукупність зовнішніх та внутрішніх чинників, взаємозв'язаних між собою. Нівелювання негативного впливу цих чинників у разі нової хвилі COVID-19 потребує вжиття наступних заходів:

- підвищення оплати праці та забезпечення безпеки медичних працівників;
- збільшення державного фінансування охорони здоров'я;
- збільшення фінансування медичної науки;
- застосування нових технологій, таких як штучний інтелект, для моніторингу та тестування хворих. Це сприятиме зниженню захворюваності, покращенню діагностики та супроводу широкого кола пацієнтів;
- автоматизація робочих процесів у багатопрофільних та інших ЗОЗ України;
- стандартизація медичних послуг, яка передбачає встановлення та застосування певних стандартів медичних послуг та системи контролю за дотриманням цих стандартів у медичному закладі;
- психологічна підтримка медичного персоналу шляхом надання консультацій психолога та застосування інших форм підтримки, таких як неформальне спілкування та підтримка один одного [14];



- розширення заходів сприяння здоровому способу життя населення з боку держави;
- подальше реформування системи охорони здоров'я України з урахуванням потреб населення в медично-му обслуговуванні та поточної ситуації в державі.

9. www.pravda.com.ua/articles/2021/06/2/7295702/.
10. index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/vaccination/ukraine/.
11. vnu.edu.ua/uk/articles/sociologi-pro-zhittya-v-umovah-karantinu.
12. life.pravda.com.ua/health/2020/12/24/243455/.
13. life.pravda.com.ua/columns/2021/04/21/244637/.

Висновки

З початком пандемії COVID-19 всі ЗОЗ України опинилися в кризі. Причиною її виникнення став негативний вплив різних внутрішніх та зовнішніх факторів. Зовнішніми факторами є недостатнє фінансування медичної галузі, зниження заробітної плати медиків, відсутність необхідного обладнання, недостатнє охоплення населення вакцинацією. Серед внутрішніх факторів можна виділити відсутність достатньої кількості кваліфікованих медичних кадрів, втому, фізичне та емоційне виснаження медиків, постійну небезпеку для їх життя та здоров'я, складнощі з оптимізацією робочих процесів та відсутність дієвих інструментів для збору даних. Нівелювання негативного впливу взаємопов'язаних між собою чинників можливе за умови вжиття ряду заходів, таких як підвищення оплати праці та забезпечення безпеки медичних працівників; збільшення державного фінансування сфери охорони здоров'я; збільшення фінансування медичної науки; застосування нових технологій; автоматизація робочих процесів; стандартизація медичних послуг; психологічна підтримка медичного персоналу; розширення заходів сприяння здоровому способу життя населення з боку держави; подальше реформування системи охорони здоров'я України.

Практичне значення дослідження полягає в можливості застосування отриманих результатів багатопрофільними лікарнями в кризових ситуаціях.

Список використаної літератури

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020) Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). *China CDC Weekly*, 2(8): 113–122.
2. index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/.
3. ips.ligazakon.net/document/Z960254K?an=1.
4. zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0088928-21#Text.
5. Сазоненко Л.В., Толstanov O.K. (2021) Заходи антикризового управління закладом охорони здоров'я. Інвестиції: практика та досвід, 16: 88. DOI: 10.32702/2306 6814.2021.16.86.
6. novynarnia.com/2020/05/06/no-money/.
7. news.finance.ua/ua/news/-/486713/chy-zminylysa-zarplaty-ukrayinskyh-likariv-pid-chas-pandemiyi-infografika.
8. www.president.gov.ua/news/volodimir-zelenskij-pidpisav-zakon-shodo-zbilshennya-vidatki-71449.

Відомості про авторів:

Щиріна Катерина Василівна — аспірантка кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-4187-4017
Толстанов Олександр Костянтинович — доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, професор кафедри управління охороною та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-7459-8629

Адреса для кореспонденцій:

Щиріна Катерина Василівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: shchyrinak@gmail.com

Crisis in multidisciplinary healthcare facilities during the COVID-19 pandemic

K.V. Shchyrina, O.K. Tolstanov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. *The purpose of the article* is to develop recommendations for mitigating the impact of crisis factors on the work of multidisciplinary health care institutions in the context of the COVID-19 pandemic. To achieve this goal, the study solved a number of tasks: to identify the types of health care facilities, the functions of multidisciplinary hospitals and their importance during the COVID-19 pandemic; to identify the internal and external factors of the crisis and analyze their negative impact on the work of health care facilities in the context of the spread of COVID-19; to develop recommendations aimed at overcoming the crisis and offsetting the negative impact of internal and external factors in the event of a new wave of COVID-19. **Methods:** the study used general scientific methods of cognition: induction and deduction, analysis and synthesis, association and analogy. **Results.** The study found that multidisciplinary hospitals were unprepared for an unexpected increase in COVID-19. Like most other healthcare facilities, they found themselves in a crisis caused by external and internal factors. The negative impact of these factors can be offset by a number of measures. Such measures include: increasing remuneration and ensuring the safety of healthcare workers; increasing public funding for healthcare; increasing funding for medical science; application of new technologies; automation of work processes; standardization of medical services; psychological support for medical personnel; expansion of measures to promote a healthy lifestyle by the state; further reform of the healthcare system of Ukraine. The practical significance of the study lies in the possibility of applying the obtained results by multidisciplinary hospitals in crisis situations.

Key words: multidisciplinary healthcare facility, internal and external factors, COVID-19, herd immunity, artificial intelligence, psychological assistance.

Information about the authors:

Shchyryna Kateryna V. — Graduate student of the Department of Health Care Management and Public Administration of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-4187-4017
Tolstanov Oleksandr K. — Doctor of Medical Sciences, Professor, member of the NAMS of Ukraine, professor of the Department of Health Care Management and Public Administration of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-7459-8629

Address for correspondence:

Kateryna Shchyrina
04112, Kyiv, Dorozhitska str., 9
E-mail: shchyrinak@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 01.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 09.03.2023

Раптова серцева смерть: від етіології до профілактики

А.В. Бойко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація. За даними досліджень, раптова серцева смерть (РСС) відмічається щороку приблизно у 1 з 1000 осіб в усьому світі, що становить до 4–5 млн випадків на рік. Відомо, що ризик РСС залежить від регіону, і найвищі показники зареєстровані в розвинених країнах, таких як США та країни Європи. Раптова смерть від усіх причин становить близько 13% усіх випадків, при цьому 88% з них зумовлені РСС. На поширеність РСС також впливає вік, причому особи похилого віку мають вищий ризик виникнення РСС. Крім того, у пацієнтів із захворюваннями серця, такими як ішемічна хвороба серця та гіпертрофічна кардіоміопатія, також відзначають підвищений ризик РСС. У статті обговорено етіологію РСС, фактори ризику та заходи профілактики.

Ключові слова: раптова серцева смерть, ішемічна хвороба серця, фактори ризику, кардіоміопатія, аритмія, профілактика.

Вступ

Поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Україні досягла надзвичайних масштабів. Кількість хворих, за даними статистики останніх років, становить 47,8% населення країни: 43,2% з них — пацієнти з артеріальною гіпертензією, 32,1% — з ішемічною хворобою серця (ІХС) і 12,7% — із цереброваскулярними захворюваннями. За таких умов ССЗ спричиняють 62,5% усіх летальних випадків (ІХС — 40,9%, цереброваскулярні захворювання — 13,6%), а це найгірший показник у Європі [1–3].

У ситуації, що склалася, поліпшення якості лікування пацієнтів із ССЗ — одне з пріоритетних завдань. Насамперед це стосується догоспітального етапу, оскільки від правильних дій лікаря значною мірою залежить подальша доля пацієнтів із гострим коронарним синдромом, артеріальною гіпертензією, порушеннями серцевого ритму, гострою серцевою недостатністю (СН) [1–3].

За результатами досліджень, усьому світі раптова серцева смерть (РСС) відмічається приблизно у 1 із 1000 осіб щороку, що становить близько 4–5 млн випадків. Захворюваність на РСС залежить від регіону, причому найвищі показники зареєстровані в розвинених країнах, таких як США та країни Європи. Близько 13% випадків смерті від усіх причин виникають раптово, 88% з них зумовлені РСС [1–3].

РСС — це раптова, несподівана смерть, яка настає протягом 1 год після появи симптомів в осіб із відомим серцевим захворюванням або без нього. Це провідна причина смерті в усьому світі, на яку припадає до 50% усіх випадків смерті, пов'язаних із ССЗ.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) РСС визначають як «природну смерть внаслідок серцевих причин, які передує раптова втрата свідомості протягом 1 год після початку гострих симптомів; можливе діагностоване раніше захворювання серця, але час і спосіб настання смерті несподівані» [4].

У класифікації ССЗ Українського наукового товариства кардіологів, яка прийнята на VI Національному конгресі кардіологів України, РСС знайшла своє відображення і

узгодження з Міжнародною класифікацією хвороб X перевідглядом [3]:

146.1 — раптова серцева смерть (аритмічна) (смерть, що настала протягом 1 год після появи перших симптомів захворювання або суттєвого погіршення стану хворого на тлі стабільного хронічного перебігу захворювання):

1) з відновленням серцевої діяльності: фібриляція шлуночків, асистолія, електромеханічна дисоціація (зазначається за можливості);

2) раптова серцева смерть (незворотна): 1) фібриляція шлуночків, асистолія, електромеханічна дисоціація (зазначається за можливості).

Зупинка серця (смерть, що настала пізніше, ніж через 1 год після появи чи посилення симптомів захворювання):

145.0 — з відновленням серцевої діяльності;

146.9 — зупинка серця (незворотна).

Точні відомості про кількість випадків РСС серед населення України в літературі не описані. Проте дані досліджень показують, що ССЗ є причиною близько 14% усіх випадків смерті в Україні, що робить їх серйозною проблемою для системи охорони здоров'я [3–5].

На поширеність РСС також впливає вік: особи похилого віку мають вищий ризик розвитку РСС. Крім того, у пацієнтів із захворюваннями серця, такими як ІХС та гіпертрофічна кардіоміопатія, також відмічають підвищений ризик РСС [6].

У цій статті обговоримо етіологію РСС, фактори ризику та заходи профілактики.

Етіологія РСС

РСС може бути спричинена декількома різними захворюваннями, включаючи ІХС, кардіоміопатії, аритмії та генетичні розлади. Найбільш важливою причиною смерті серед дорослого населення промислового світу є РСС при ІХС. Близько 5–10% випадків РСС виникає за відсутності ІХС та СН. Випадки РСС у різних дослідженнях коливаються в діапазоні 0,36–1,28 на 1000 осіб на рік. У цих дослідженнях розглянуто тільки хворих, які були реанімовані службою невідкладної допомоги, або смерть констатована свідками, тому ці дані нижче реальних цифр РСС у загальній популяції [3, 4, 7].

Фактори ризику

Вік. РСС частіше відмічають в осіб похилого віку, різке підвищення захворюваності відзначається у віці старше 65 років.

Стать. Чоловіки мають вищий ризик РСС, ніж жінки, і ця різниця найбільш виражена в молодших вікових групах. У чоловіків віком 60–69 років з попереднім анамнезом ССЗ рівень виникнення РСС становить 8 на 1000 населення на рік. Проведено вивчення випадків зупинки серця позалікарнею в осіб віком 20–75 років. 21% усіх летальних випадків були раптовими та неочікуваними у чоловіків та 14,5% — у жінок. 80% позалікарняних випадків смерті виникли вдома та близько 20% — на вулиці або в громадських місцях. При дослідженні 300 тис. випадків раптової смерті у США відзначено, що випадки РСС серед населення становили трохи більше ніж 1 на 1000 на рік [3, 7].

Сімейний анамнез. Позитивний сімейний анамнез РСС або раптової зупинки серця підвищує ризик розвитку захворювання.

Структурне захворювання серця. Структурне захворювання серця, включаючи ІХС, кардіоміопатію та захворювання клапанів серця, підвищує ризик РСС.

Електричні аномалії. Аномалії в електричній системі серця, такі як подовжений інтервал Q-T або синдром Бругада, можуть підвищувати ризик РСС.

Медикаментозна аритмія. Певні лікарські засоби, включаючи деякі антиаритмічні препарати та деякі антидепресанти, можуть підвищувати ризик РСС.

Найпоширеніша причина РСС — гострий коронарний синдром; у 25% хворих на ІХС, які померли раптово, РСС є першим та єдиним проявом захворювання. На РСС припадає також 40–50% випадків смерті пацієнтів із СН. У постінфарктних хворих при високому ризику (дані досліджень EMIAT, CAMIAT, TRACE, SWORD, DINAMIT) сукупна аритмічна смертність досягла орієнтовно 5% за 1 рік та 9% за 2 роки, в той час як неаритмічна кардіальна смерть становила 4 та 7% відповідно. Формування РСС зумовлює і гіпертрофію лівого шлуночка [3, 7, 8].

Основні механізми виникнення РСС

Шлуночкові аритмії. Найбільш поширеним основним механізмом РСС є шлуночкова тахікардія, або фібриляція шлуночків.

Ішемія. Ішемія або зниження кровотоку до серця може спричинити РСС, викликаючи шлуночкову аритмію або індукуючи інфаркт міокарда.

Структурні аномалії. Структурні аномалії, такі як гіпертрофічна кардіоміопатія або дилатаційна кардіоміопатія, можуть підвищувати ризик РСС через зміну електричних властивостей серця.

Водночас майже у 12% випадків причина РСС залишається незрозумілою, зважаючи на те, що при аутопсії чи після всебічного медичного обстеження пацієнтів, які пережили зупинку серця, не знаходять ознак ССЗ. Частка пацієнтів, які помирають раптово без очевидного захворювання серця, є найбільшою в молодому віці [3, 7].

Захворювання та стани, при яких найчастіше розвивається РСС:

- гострий коронарний синдром;
- післяінфарктний кардіосклероз;
- СН;
- гіпертрофічна кардіоміопатія;
- дилатаційна кардіоміопатія;

- міокардит;
- аортальний стеноз;
- пролапс мітрального клапана;
- порушення проведення імпульсу;
- синдром Вольфа — Паркінсона — Уайта;
- синдром подовженого інтервалу Q-T;
- синдром Бругада;
- аритмогенна дисплазія правого шлуночка;
- аномальний розвиток коронарних артерій;
- міокардіальні містки;
- «спортивне серце».

Стратегії профілактики

Щоб запобігти РСС у значної кількості населення, рекомендується надавати загальні поради щодо способу життя, враховуючи вартість та користь лікування. Основною можливістю зниження поширеності ІХС і, відповідно, кількості РСС в популяції, є зниження цього показника. Необхідно окремо ідентифікувати групи населення з високим ризиком та забезпечувати ідентифікацію та лікування таких пацієнтів, що є головним завданням сучасної кардіології.

Типи профілактики РСС по-різному розглядають в епідеміологічних та клінічних дослідженнях. З точки зору епідеміологів, первинна профілактика полягає в запобіганні виникненню захворювання та факторів ризику, вторинна — у виявленні безсимптомного захворювання та вжитті відповідних терапевтичних заходів з метою запобігання його прогресуванню.

Епідеміологи використовують також термін «третинна профілактика», позначаючи ним заходи, спрямовані на запобігання подальшому погіршенню стану хвого або виникненню ускладнень після того, як захворювання вже проявилось певними ознаками [1, 3, 7].

З клінічної точки зору, первинна профілактика РСС повинна бути спрямована на попередження розвитку гострого коронарного синдрому (основної причини РСС) та інших станів, що зумовлюють формування стійкого або динамічного аритмогенного субстрату в міокарді шлуночків. На відміну від епідеміологічних досліджень, де запобігання раптовій смерті аритмічного генезу в осіб, що перенесли інфаркт міокарда, або у пацієнтів з дисфункциєю лівого шлуночка розглядають як третинну профілактику, в клінічній практиці термін «третинна профілактика» не застосовують. Під первинною профілактикою клініцисти мають на увазі терапевтичні заходи з метою попередження РСС у пацієнтів, у яких, незважаючи на структурне захворювання серця, ніколи не виявляли зложкісних шлуночкових тахіаритмій, а під вторинною профілактикою — заходи із запобігання РСС в осіб, реанімованих після епізоду РСС або після перенесених епізодів життєво небезпечних аритмій серця [7].

Профілактика РСС включає заходи, які здійснюють на різних рівнях (етапах):

- запобігання розвитку захворювань серця, що підвищують скильність до виникнення РСС;
- раннє виявлення й усунення станів, що підвищують скильність до виникнення РСС;
- стратифікація ризику у пацієнтів із захворюваннями серця, у тому числі зі шлуночковими порушеннями ритму, з метою виявлення та захисту осіб з найвищим ступенем ризику;

- негайні та ефективна реанімація у випадку РСС;
- лікування осіб, які перенесли епізод РСС і були успішно реанімовані;
- проведення генетичного скринінгу може ідентифікувати осіб зі спадковими захворюваннями, які підвищують ризик РСС, та оптимізувати раннє виявлення та профілактику виникнення РСС.

Безумовно, на кожному наступному етапі коло пацієнтів, яким можуть бути проведені відповідні лікувально-профілактичні заходи, стає все більш вузьким. З іншого боку, підвищується показник абсолютноого ризику, і тому поліпшується співвідношення вартості та ефективності профілактичних заходів.

За наявності відповідних діагностичних засобів та належної дослідницької уваги можна виявити порушення структурно-функціонального стану міокарда навіть у випадках РСС, коли немає ознак структурного захворювання серця. В осіб молодого віку РСС може бути викликана різними механізмами патогенезу, включаючи дію тригерів, вроджені або набуті порушення реполяризації, а також зміни міокарда, які є важкодіагностованими за допомогою доступних інструментальних досліджень.

Висновки

В останні роки з'явився новий напрямок сучасної кардіології — первинна профілактика РСС, завдяки вивченню патогенетичних механізмів та розробці найбільш інформативних критеріїв ризику. Частота виникнення РСС стала однією з основних точок досліджень у лікуванні кардіологічних захворювань, таких як інфаркт міокарда і СН. Значного прогресу досягнуто у встановленні механізмів формування РСС в осіб без порушень структурно-функціонального стану міокарда. Також проведено багато досліджень, які дозволили встановити ефективність антиаритмічних препаратів та пристройів, таких як блокатори β -адренорецепторів, аміодарон та автоматичні внутрішні штучні кардіовертери-дефібрилятори, в первинній і вторинній профілактиці РСС у пацієнтів з кардіологічними захворюваннями, зокрема з інфарктом міокарда і СН.

Хоча експериментальна і клінічна медицина досягла величезного прогресу, все ще залишається безліч невирішених питань щодо ризику та профілактики РСС у пацієнтів зі структурними серцевими захворюваннями та первинними електричними розладами серця. Ці можливості залежать від рівня суспільного розвитку та медичних технологій, що наявні в різних країнах.

Відомості про автора:

Бойко Аліна Володимирівна — доктор філософії, кафедра медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Бойко Аліна Володимирівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: alina181290@gmail.com

Список використаної літератури

- Chugh S.S., Reinier K., Teodorescu C. et al. (2008) Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Progress in cardiovascular diseases*, 51(3): 213–228.
- Myerburg R.J., Castellanos A. (2001) Cardiac arrest and sudden cardiac death. In *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*, 2: 933–972.
- Сичов С.О. (2009) Лікування шлуночкових порушень серця та профілактика раптової серцевої смерті. Рекомендації асоціації кардіологів України, 72 с.
- Centers for Disease Control and Prevention (2021) Heart Disease Facts. www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm.
- Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetiere P.; Intermap Collaborative Group (2001) Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*, 104(22): 2466–2472.
- Maron B.J., Maron M.S. (2013) Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet*, 381(9862): 242–255.
- Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. (2015) ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 36(41): 2793–2867.
- Wannamethee S.G., Whincup P.H. (2000) Physical activity and cardiovascular disease. *Seminars in vascular medicine*, 5(1): 25–33.

Sudden cardiac death: from etiology to prevention

A.V. Boiko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Studies show that sudden cardiac death (SCD) occurs in approximately 1 in 1,000 people each year worldwide, resulting in 4 to 5 million cases per year. The risk of SCD is known to vary by region, with the highest rates reported in developed countries such as the United States and Europe. Sudden death from all causes accounts for about 13% of all cases, with 88% of these due to SCD. The prevalence of SCD is also influenced by age, with the elderly having a higher risk of SCD. In addition, people with heart disease such as coronary heart disease and hypertrophic cardiomyopathy are also at increased risk of SCD. In this article, we will discuss the etiology of SCD, risk factors, and preventive measures.

Key words: sudden cardiac death, ischemic heart disease, risk factors, cardiomyopathy, arrhythmia, prevention.

Information about the author:

Boiko Alina V. — Doctor of Philosophy, Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Alina Boyko
04112, Kyiv, Dorohozhitska str., 9
E-mail: alina181290@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 25.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 07.03.2023

ПОЗБАВСЯ БОЛЮ, ПОРИНЬ У ЖИТТЯ!

НЕОГАБІН

прегабалін

- ◆ Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі¹⁻⁶
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну⁷
- ◆ Виробництво та контроль якості за стандартом GMP Європейського Союзу⁸



UA-NEOG-PIM-102022-0064

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату **НЕОГАБІН 75, 150**
Діюча речовина. Прегабалін. Лікарська форма. Капсули по 75 мг або по 150 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Фармакологічні властивості. Прегабалін застосовується з додоміжкою субдінамікою (альфа2-дельта-блок) потенціалозалежних кальцевих каналів у центральній нервовій системі. Показання. Нейропатичний біль. Епілепсія. Генералізований сплутаність свідомості, дезорієнтація, дратівливість, ейфоричний настрій, зниження лібідо, безсоння, атаксія, порушення координації, порушення рівноваги, розлади уваги, погіршення пам'яті, трепор, дизартрія, парестезія, седація, в ялість, головний біль, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, блювання, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроентеріт, еректильна дисфункция, імпотенція, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття спляніння, втома, збільшення маси тіла тощо. Категорія відпуску. За рецептром. РП МОЗ України: NUA/13702/01/01, NUA/13702/01/02; Наказ МОЗ України від 02.09.2022 р. № 1585. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» та ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Arizz J.C. et al. BMC Neurology. 2008; 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60; 1274–83. 3. Crord L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419–31. 4. Arnold L.M. et al. J Pain. 2008 Sep; 9(9):792–805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022–30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883–92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRG-FS. Заключний звіт, 2014, стор. 8. 8. <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>, країна – Україна – Україна / LV/2019/01818

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

www.acino.ua

Прегабалін у лікуванні хронічного болю: як забезпечити ефективність, підтримуючи прихильність до лікування?

Коли біль призводить до страждань, він перестає бути вчителем і стає найдавнішою медичною проблемою (Carl Edward Noe [1])

Хронічний біль відчувають 27% дорослих та близько 55% осіб віком старше 65 років. Нейропатичний біль (НБ) — найбільш поширеній та виснажливий різновид бальового синдрому. Він визначається як спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи [2].

Епідеміологічні дослідження показали, що поширеність НБ у загальній популяції може досягати 7–8% (та навіть більше, якщо враховувати осіб із постгерпетичною та післяоперативною невралгією тощо), що становить 20–25% осіб із хронічним болем [3]. Класична етіологія периферичного НБ включає периферичні нейропатії, постгерпетичну невралгію та травматичне пошкодження нервів. Проте багато інших груп пацієнтів мають змішані бальові синдроми, такі як поперекова або шийна радикулопатія, хронічний остеоартрит, постінсультний стан, онкопатологія, ушкодження спинного мозку, розсяній склероз, що включають як нейропатичні, так і ноцицептивні механізми. Доволі часто у формуванні хронічного бальового синдрому відіграє роль такий феномен, як центральна сенситизація. Психофізичні та функціональні нейровізуалізаційні особливості, що свідчать про центрально опосередковану бальову сенсибілізацію, виявлено, зокрема, при остеоартрозі колінного суглоба [4]. Саме він не дозволяє досягнути адекватного знеболення при хронічному бальовому синдромі. Тому такі пацієнти зустрічаються у практиці лікарів будь-якої спеціальності.

НБ за характером більш складний, ніж ноцицептивний, та може мати незвичні характеристики. Зокрема, включати такі феномени, як гіпералгезія, механічна або спричинена холодом алодінія, напади спонтанного болю, схожого на ураження електричним струмом, іноді — постійний пекучий біль (каузалгія). У деяких пацієнтів відмічають сенсорні розлади (парестезії, які описують як відчуття повзання мурашок) або anesthesia dolorosa, коли ділянка травми болюча, але не чутлива до дотику [5]. Саме за рахунок того, що цей механізм болю часто не враховується лікарями, пацієнти не отримують адекватного лікування, і багато хворих із НБ залишаються недіагностованими або з неадекватним контролем симптомів, тим більше, що НБ відносно не чутливий до дії опіоїдів [6].

Найпростішим варіантом діагностичної шкали для аналізу симптомів є Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) [7], але навіть просте опитування дає змогу виявити специфічні дискриптори НП.

Рекомендації, що ґрунтуються на доказах, наприклад, Спеціалізованої групи IASP з проблем нейропатичного болю (Neuropathic Pain Special Interest Group — NeuPSIG), рекомендують прегабалін як засіб першої лінії лікування НБ поряд з іншими лікарськими засобами, включаючи трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного за-

хоплення серотоніну/норадреналіну та габапентин [8]. Французька настанова відносить габапентин до терапії другої лінії, а в першу включають лідокаїн для місцевого застосування та черезшкірну магнітну стимуляцію [9]. Його також рекомендують в якості засобу першої лінії терапії при діабетичній нейропатії [10–12], НБ внаслідок травм спинного мозку [13], ВІЛ-інфекції [14], синдромі неспокійних ніг [15], фіброміалгії [16], постгерпетичні невралгії [17]; в якості першої–другої лінії — при тригемінальній невралгії [18, 19].

Ефективність прегабаліну при НБ доведена численними рандомізованими клінічними дослідженнями (РКД) і систематичними оглядами [20–23]. Згідно з результатами метааналізу прегабалін зменшував вираженість болю нижче вихідного рівня щонайменше на 50% у значно більшій частки пацієнтів, ніж плацебо (відношення шансів (ВШ) 1,54; $p<0,001$). Пацієнти частіше повідомляли про свій статус як «покращений» після прийому прегабаліну, ніж плацебо (ВШ 1,38; $p<0,001$) [24].

У 2018 р. проведено Кокранівський огляд прегабаліну, щоб визначити його анальгезивну ефективність і профіль безпеки [25]. Включено 45 досліджень з майже 12 тис. учасників. Зокрема, при діабетичній нейропатії більше учасників відзначали зниження інтенсивності болю принаймні на 30% при застосуванні прегабаліну в дозі 300 мг, ніж при застосуванні плацебо (47 проти 42%); більше відмічали принаймні 50% зниження інтенсивності болю (31 проти 24%). Також більше учасників виявляли зниження інтенсивності болю принаймні на 30% при застосуванні прегабаліну в дозі 600 мг, ніж при застосуванні плацебо (63 проти 52%), і більше — зниження інтенсивності болю принаймні на 50% (41 проти 28%). Поширеними побічними ефектами були сонливість і за-паморочення, які виникали більшою мірою у учасників, які отримували прегабалін, ніж плацебо. Це дослідження продемонструвало, що прегабалін є безпечним та ефективним методом зменшення вираженості болю при діабетичній нейропатії.

Докази свідчать про значне зменшення вираженості болю на фоні лікування прегабаліном при зіставній ефективності з дулоксетином і габапентином [26, 27], а також покращання сну та загальної оцінки ураження без впливу на нервову провідність [28–30]. Внаслідок фармакокінетичних особливостей прегабаліну полегшення болю відмічають протягом 1–4 тиж після початку застосування [31]. При субоптимальній ефективності монотерапії підвищенню її ефективності сприяє застосування комбінацій із амітріптиліном чи дулоксетином [32].

Прегабалін виявляє кращий загальний терапевтичний ефект, ніж габапентин, у пацієнтів із периферичною постгерпетичною невралгією [33]. Прегабалін був більш ефек-

тивним, ніж дулоксетин і габапентин, при периферичній нейропатії, спричиненій хіміотерапією, про що свідчить систематичний огляд РКД [34]. Прегабалін у гнучкому режимі дозування спричинив клінічно значуще зниження інтенсивності болю, а також покращання стану здоров'я за результатами декількох досліджень при центральному НБ [35]. Аналіз РКД також свідчить про зменшення вираженості ментальних симптомів та поліпшення якості сну у пацієнтів із НБ після травми спинного мозку [36].

Прегабалін також з успіхом призначають при орофасіальному бальовому синдромі [37]. У кількох дослідженнях доведено хорошу протибальову активність після оперативних втручань в офтальмології та отоларингології [38, 39].

У комбінації з целекоксібом прегабалін був ефективним у зменшенні вираженості післяоператійного болю та потреби в наркотичних анальгетиках [40]. Порівняно з дулоксетином прегабалін мав перевагу щодо впливу на нейропатичний компонент болю, функціональний статус і деякі параметри якості життя [41].

Проте дослідження дозування габапентиноїдів у реальному світі показують, що рекомендовані цільові дози часто не досягаються та не враховують ниркову недостатність [42, 43]. Наприклад, обсерваційне дослідження зі Сполученого Королівства повідомило, що середня призначена добова доза прегабаліну при НБ становила 158 мг на добу [44], що знаходитьться на нижньому кінці діапазону рекомендованих доз (тобто 150–300 або 600 мг/добу).

До того ж самі пацієнти можуть знижувати дози та кратність прийому із побоювань через побічні ефекти [45]. Але всього кілька хвилин, виділені лікарем чи фармацевтом для бесіди із пацієнтом, можуть докорінно змінити си-

туацію. Щоб покращити прихильність до лікування, лікарі, які призначають ліки, повинні пояснити ключову інформацію щодо препарату та будь-яких можливих побічних ефектів (що, чому, коли, як і наскільки довго) на момент призначення пацієнтам, зазначають автори статті, присвяченій цій проблемі [46]. І далі: «фармакокінетичний профіль прегабаліну можна використовувати як допоміжний аргумент для покращання прихильності до лікування, оскільки він має лінійну та передбачувану фармакокінетику з >90% біодоступністю, незначним метаболізмом у печінці та відсутністю зв'язування з білками плазми крові». Дійсно, прегабалін має низький потенціал взаємодії з іншими препаратами. Лікарі, які призначають ліки, повинні інформувати пацієнтів простою мовою про лінійний зв'язок доза — реакція (тобто вищі дози пов'язані з вищою ефективністю) та низький ризик органної токсичності, хоча для пацієнтів із нирковою недостатністю рекомендовано коригувати дозу ([таблиця](#)). Лікарі, які призначають прегабалін, повинні інформувати своїх пацієнтів на початку лікування про часові рамки для настання зменшення вираженості болю та про те, що багато поширеніших побічних ефектів зникають з часом [47]. Зведенний аналіз (14 клінічних досліджень) продемонстрував, що найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з прегабаліном, є запаморочення та сонливість, які часто починаються протягом 1-го тижня лікування, потім їх вираженість зменшується та в більшості випадків вони зникають протягом 1 місяця після початку лікування [48].

Потенційною перешкодою для дотримання прихильності та досягнення рекомендованих терапевтичних доз знеболювальних засобів є занепокоєння щодо ризику зловживання та залежності. Проте останні реальні дані

Таблиця Резюме ключових рекомендацій щодо призначення та поступового підвищення дози прегабаліну у пацієнтів із НБ [46]

Етапи	Дії лікаря
1) Діагноз	Скринінг на НБ за допомогою простих перевірених інструментів скринінгу.
2) Міркування щодо вибору пре- парату	Прегабалін може бути рекомендований особливо за наявності порушення сну, тривоги та/або поліпрагмазії.
3) Фармакокінетичні міркування	Прегабалін має лінійний і передбачуваний фармакокінетичний профіль, високу біодоступність, низький потенціал взаємодії з ліками та впливу на печінку чи нирки.
4) Керування очікуваннями пацієнтів	Слід повідомити пацієнта про те, коли він може очікувати терапевтичного ефекту, а також про те, які побічні ефекти можуть виникнути та скільки часу потрібно для їх усунення (зазвичай протягом перших 2–4 тижнів лікування).
5) Початок лікування	Дотримуватися підходу «потрохи та повільно»: починати з дози прегабаліну 50 мг/добу (або 25 мг для осіб літнього віку та слабких пацієнтів) перед сном і регулярно підвищувати дозу. Порадити пацієнту не керувати автомобілем під час зміни дози (підвищення або зниження) або якщо вони відчувають запаморочення чи сонливість.
6) Вечірнє або асиметричне дозування	Призначити асиметричну схему дозування, тобто з вищою вечірньою, ніж ранковою дозою, щоб скористатися потенційним взаємозв'язком покращання сну та зменшення вираженості болю.
7) Досягнення терапевтичної та переносимої дози	Поступово досягти дози, яка забезпечує терапевтичний ефект. Якщо виникають побічні ефекти, які можуть привести до передчасного припинення прийому, повільно знижувати дозу та спостерігати. Залучати пацієнта до прийняття рішення щодо зміни доз.
8) Комбінована терапія при неповній відповіді на прегабалін	Розглянути можливість додавання супутніх рекомендованих варіантів лікування НБ першої лінії (трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну, лідокайніві пластири) або другої лінії (атипілові опіоїди, трамадол або талепентадол).
9) Коли слід припинити лікування прегабаліном	Якщо знеболювального ефекту не досягнуто через 2 тижні при максимальних переносимих дозах або якщо у пацієнта виникають неприйнятні побічні ефекти, перейти на іншу терапію першої лінії.
10) Як припинити лікування прегабаліном	Щоб уникнути розвитку симптомів відміни, поступово знижувати дозу прегабаліну протягом щонайменше 1 тижня, а не різко припиняти прийом. Винятком є розвиток ангіоневротичного набряку або реакції гіперчутливості, при яких слід негайно припинити застосування прегабаліну та звернутися за медичною допомогою.
11) Тривале лікування	Знижувати дозу прегабаліну через регулярні проміжки часу (наприклад кожні 3 місяці), щоб оцінити, чи є нижчі дози достатніми для контролю болю, чи слід припинити прийом прегабаліну.
12) Коли направити до спеціаліста	Звернутися, якщо не досягнуто задовільного зменшення вираженості болю чи поліпшення сну після 4–6 тижнів лікування прегабаліном або іншими знеболювальними препаратами першого ряду, незважаючи на титрування до максимально переносимої дози, а також якщо психосоціальні проблеми створюють серйозну перешкоду для лікування.

з використанням системи міжнародного спостереження RADARS® (Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance) вказують на низькі показники зловживання прогабаліном протягом життя порівняно з іншими препаратами, включаючи опіоїди та бензодіазепіни [49].

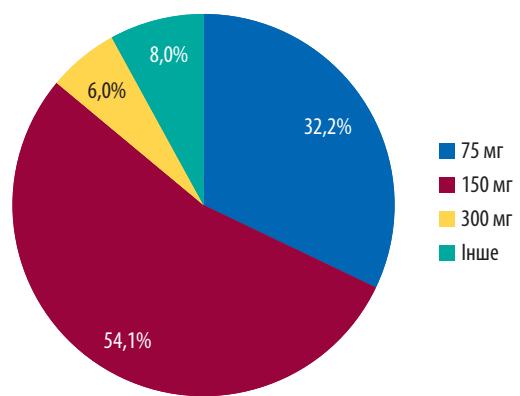
З метою отримання інформації щодо застосування прогабалінів ТОВ «Інститут ревматології» у 2022 р. проведено опитування, у якому взяли участь 331 лікар [50]. Переважний вік учасників становив 40–50 (31%) та 51–60 років (22%). Прогабалін у своїй практиці використовували 94,5% опитаних, причому більшість — не рідше одного разу на тиждень. Фіброміалгія, біль у спині, що супроводжується симптомами нейропатії (печіння, оніміння та ін.), у тому числі із супутніми тривожними розладами — найчастіші показання до застосування прогабаліну (рис. 1).

Рисунок 1 Стани, при яких найчастіше застосовували прогабалін, за даними опитування



При цьому 40% пацієнтів не отримують цільового добового дозування: дозу 150 mg/добу застосовують у 54% пацієнтів, а 300 mg — лише 6% (рис. 2).

Рисунок 2 Розподіл відповідей на запитання про дози, у яких найчастіше призначають прогабалін



До того ж лише 50% лікарів користуються комбінацією дулоксетин+прогабалін при неможливості досягти цільового добового дозування, хоча комбінація препаратів у половинних дозах є зіставно ефективною і при цьому демонструє кращу переносимість, ніж застосування максимальних доз того або іншого у вигляді монотерапії [51].

Проте згідно із найкращими світовими практиками лікування прогабаліном у більшості пацієнтів починають з дози 150 mg/добу. Але в осіб літнього віку або ослаблених пацієнтів навіть за такої дози можуть розвинутися ранні побічні ефекти, що потенційно призведе до припинення

терапії [46]. Тому їм краще розпочати прийом прогабаліну з низької дози (25 або 50 mg/добу ввечері) з регулярним моніторингом переносимості та поступовим підвищеннем (титруванням) до терапевтичної (такий підхід має назву «потрохи та повільно» (low and slow)). Згодом, поки пацієнт добре переносить терапію, дози можна поступово підвищувати щотижня для досягнення максимальної клінічної відповіді. Інформуючи пацієнтів про очікувану ефективність (а також про побічні ефекти), одночасно заоочуючи «низький і повільний» підхід, можна очікувати від пацієнтів співпраці у визначені оптимального для своїх індивідуальних терапевтичних потреб темпу підвищенння доз.

Хоча в інформації про призначення вказано, що прогабалін можна застосовувати незалежно від прийому іжі, краще розпочинати прийом препарату із однократних вечірніх доз. Для деяких пацієнтів одноразової вечірньої дози 150 mg/добу буде достатньо для купірування болю та/або покращання сну з мінімальними побічними ефектами. Ті, хто потребує титрування до вищих доз, можуть додати денну дозу до вечірньої, краще із «асиметричним дозуванням» — з вищою дозою ввечері. Частково обґрунтування цього полягає в тому, що якщо полегшення болю та покращання якості сну досягаються вночі, то пацієнтам може не знадобитися доза прогабаліну вранці, таким чином, побічні ефекти протягом дня буде обмежено. Щоб керувати очікуваннями під час титрування дози, пацієнтів слід заздалегідь поінформувати про те, що покращання сну відбувається до того, як вони досягнуть клінічно значущого зменшення вираженості болю, зазначили автори.

Графік коригування дози має бути адаптований до реакції та потреб людини. Якщо побічні ефекти (наприклад седативний ефект, сонливість, порушення рівноваги) зберігаються довше тижня, дозу слід підвищувати повільніше або знижувати. Для осіб, які досягли максимальної переносимої дози з прийнятною та стабільною відповіддю на лікування протягом відповідного періоду (наприклад 6 міс або довше), дозу прогабаліну слід знижувати повільніше, з регулярними 3-місячними інтервалами, щоб оцінити, чи нижчі дози є достатньо ефективними, щоб контролювати біль, або якщо лікування можна навіть припинити.

Якщо у пацієнта не виявлено відповіді на лікування під час прийому достатньої дози (мінімум 300 mg) протягом 6 тиж або якщо у нього розвиваються серйозні або тривожні побічні ефекти, які не можна терпіти, терапію прогабаліном слід припинити та спробувати призначити іншу терапію першої лінії.

Для пацієнтів із супутніми захворюваннями або осіб похилого віку може знадобитися деяка постійна корекція дози. Наприклад, особи похилого віку або пацієнти з неврологічними захворюваннями чи порушеннями ходи можуть бути вразливими до падінь на початку лікування прогабаліном (наприклад через запаморочення), тому для досягнення оптимальної користі ім потрібна нижча загальна доза. Крім того, інформація про призначення рекомендує зниження дози на 50% для пацієнтів із оцінюваною швидкістю клубочкової фільтрації $30-<60 \text{ мл}/\text{хв}/1,73 \text{ м}^2$. При цьому оскільки ефективність прогабаліну залежить від концентрації, доцільно подовжити інтервал, зберігаючи ту саму дозу.

Лікарі також повинні навчати пацієнтів не керувати автомобілем під час зміни дози (підвищення або зниження) або при додаванні будь-якого супутнього препарату з подібним профілем побічних ефектів, а також протягом найменш 1 тиж після цього, щоб забезпечити можливість адаптації до нової стабільної дози.

Пацієнти, які виявляють часткову відповідь на монотерапію прегабаліном (у максимальній переносимій дозі), можуть отримати користь від супутнього лікування додатковим рекомендованим препаратом першого або другого ряду.

До спеціалістів з лікування болю пацієнтів з НП рекомендують направляти, якщо прегабалін та інші препарати першої лінії не забезпечують достатнього знеболення, незважаючи на титрування до максимально переносимих доз і достатній період лікування 4–6 тиж. Також якщо пацієнт відчуває будь-які психосоціальні проблеми, які становлять серйозну перешкоду для лікування та не піддаються лікуванню в умовах загальної практики, його слід направити до спеціаліста із відповідним досвідом [46].

Неогабін — один із перших в Україні генериків з **документально доведеною біоеквівалентністю**, що відрізняє його від багатьох інших препаратів.



Елизавета Єгудіна, професор, доктор медичних наук:

— Пацієнти з ревматичними захворюваннями можуть відчувати не тільки локалізований біль, безпосередньо спричинений основним станом, але й хронічний поширеній, схожий на той, що відмічається у пацієнтів з фіброміалгією. Основною причиною його виникнення є тривалий буль-

вий синдром, який зумовлює дисбаланс у роботі периферичної та центральної нервової системи (ЦНС). Цей феномен позначається як центральна сенситизація, а біль є ноципластичним. В основі виникнення цього болю лежить постійна активація ноцицептивних рецепторів та нейрональних волокон, що призводить до зростаючої стимуляції ЦНС бульовими подразниками та появи гіперактивних нейронів [52]. Поява ноципластичного болю розглядається як ключовий механізм розвитку хронічного бульового синдрому і підтримується порушенням механізмів нейронального гальмування. У результаті в ЦНС формується вогнище збудження з ектопічною активністю нейронів і неактивних синапсів, що стимулює розвиток структурних та функціональних змін у головному та спинному мозку. Наслідком цих процесів є продовження болю навіть за усунення його причини. Поширеність ноципластичного болю у пацієнтів із запальними та незапальними артритами сягає 10–40% [53].

Центральна сенситизація також є помітною при багатьох видах скелетно-м'язового болю, які традиційно вважаються локалізованими та фокальними скелетно-м'язовими розладами, включаючи хронічний біль у попереку і біль у ший, комплексний регіонарний бульовий синдром, синдром гіpermобільності суглобів, синдром зап'ясткового каналу, епікондиліт, тендовагініт, бурсити тощо [52].

Розпізнавання центральної сенситизації є важливим етапом у клінічній практиці лікаря-ревматолога, її симптоми можуть вплинути на оцінку активності захворювання та негативно позначитися на результатах терапії пацієнтів із ревматологічними хворобами. Лікування хронічного болю у пацієнтів з ревматичною патологією потребує крашого розуміння характеру ноципластичного болю при хронічному системному і регіонарному ревматичному болю [54].

Остеоартріт (OA) є найпоширенішою формою артриту в усьому світі, який призводить до погіршення функції у пацієнтів та їх інвалідизації. Біль є головним симптомом у пацієнтів з OA, 46,7% дорослих у США віком від 45 ро-

ків з OA повідомляють про біль як про провідний симптом цього захворювання, що створює величезний тягар для пацієнтів і медичних служб [55]. Хоча для усунення болю при OA доступно кілька фармакологічних засобів, включаючи ацетамінофен, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та опіоїди, велика частина пацієнтів продовжують страждати від хронічного болю, незважаючи на застосування зазначених лікарських засобів.

Проте біль при OA має ознаки не тільки запального ноцицептивного та нейропатичного болю, а й бульової сенситизації [56]. Великі дослідження показали значну поширеність бульової сенситизації при OA колінного суглоба та дрібних суглобів кистей, яка сягає майже 70% [57]. Дослідження нейровізуалізації головного мозку при хронічному OA також продемонстрували посилення центральної обробки болю в корі задньої частини поясної звивини головного мозку, острівці та таламусі порівняно з нормальною контролльною групою [58]. Науковці намагалися дослідити ідеальний знеболювальний препарат при OA, який забезпечував би тривале полегшення болю залежно від дози з невеликою кількістю побічних ефектів. Аналгетики центральної дії, такі як прегабалін і дулоксетин, можуть відповісти цим критеріям. Як дулоксетин, так і прегабалін продемонстрували ефективність у зменшенні вираженості хронічного болю при OA колінного суглоба та дрібних суглобів кистей [59, 60].

Інтерес до лікування хронічного болю в ревматології за допомогою габапентоїдів при запальних та незапальних артритах зріс за останній час, оскільки показано, що ці препарати значно пригнічують бульову сенситизацію [61]. Виявлено, що прегабалін у поєднанні з мелоксикамом був більш ефективним у лікуванні при OA колінного суглоба порівняно з монотерапією НПЗП [62].

Терапія прегабаліном повинна бути тривалою, і в дослідженні N. Sofat та співавторів підтверджена концепція зменшення вираженості болю при застосуванні прегабаліну та дулоксетину після 13 тиж лікування [63].

У пацієнтів з OA відмічають значну кількість коморбідних станів, сумарна поширеність будь-якої супутньої патології при OA становила 67%. Відношення ризиків (ВР) коморбідного стану збільшується з 0,73 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,43–1,25) для 1 супутнього захворювання, до 1,58 (95% ДІ 1,03–2,42) для 2 та до 1,94 (95% ДІ 1,45–2,59) для ≥3 супутніх захворювань. Основними супутніми захворюваннями, асоційованими з OA, були інсульт (ВР 2,61; 95% ДІ 2,13–3,21), пептична виразка (ВР 2,36; 95% ДІ 1,71–3,27) і метаболічний синдром (ВР 1,94; 95% ДІ 1,21–3,12) [64].

На відміну від НПЗП, прегабалін не протипоказаний пацієнтам з підвищеними гастроінтестинальними та серцево-судинними ризиками. Крім того, якщо НПЗП мають бути обмежені у пацієнтів із помірним порушенням функції нирок і протипоказані пацієнтам з 4-ю та 5-ю стадіями хронічної ниркової недостатності, прегабалін може бути застосований у таких пацієнтів з корекцією дози залежно від швидкості клубочкової фільтрації. Також прегабалін, на відміну від НПЗП, можна безпечно застосовувати у пацієнтів похилого віку.

Лікування хронічного болю є досить актуальним і у пацієнтів із запальними артритами. Незважаючи на ефективну терапію хворообомодифікуючими антиревматичними препаратами (ХМАРП), обсерваційні дослідження запальних артритів свідчать, що багато пацієнтів продовжують страждати від помірного болю після усунення запальної активності захворювань [65]. У дослідженні Y.C. Lee та співавторів пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) у стані ремісії (оцінка активності захворювання у 28 суглобах (DAS28) <2,6) поши-

реність клінічно значущого болю (числовий рейтинг болю ≥4) становила 12% [66]. Ці результати вказують на незапальний компонент болю, наприклад, структурне пошкодження суглобів, біль іншої етології та/або дисрегуляцію центральних механізмів регуляції болю, як це відбувається при хронічних поширеніх болових станах, наприклад фіброміалгії.

Поширеність незапальних болових станів, наприклад фіброміалгії, значно вища у пацієнтів із запальними артритами, ніж у загальній популяції. Близько 13–25% пацієнтів із РА мають фіброміалгію, а ще 7–15% — хронічний поширеній біль, який не відповідає критеріям фіброміалгії [67]. У дослідженні за участю 1487 пацієнтів із раннім запальним артритом у канадській когорті раннього артриту (CATCH) захворюваність на фіброміалгію була найвищою протягом року після діагностики запального артриту із сукупною захворюваністю 6,77 на 100 людино-років [68]. Провісники фіброміалгії включали сильний біль, погане психічне здоров'я та відсутність антитіл до циклічних цитрулінових пептидів. Це дослідження свідчить про те, що хронічний незапальний біль виникає на ранніх стадіях захворювання, а помірний або сильний біль може викликати сенситизацію ЦНС, яка пов'язана з хронічними поширеними боловими станами. Передбачається, що у патогенезі хронічного болю при запальних артритах задіяно складну взаємодію між аутоімунними порушеннями та центральними механізмами [69]. Тож боловий синдром при аутоімунних артритах має складний патогенез, що включає взаємодію хронічного аутоімунного запалення з центральними механізмами контролю болю.

Згідно з рекомендаціями щодо лікування фіброміалгії необхідно є комбінація нефармакологічних та фармакологічних методів. З фармакологічних методів лікування для терапії саме тяжкого болю та порушення сну сильну рекомендацію мають дулоксетин, прегабалін, низькі дози амітриптиліну, циклонензаприн та трамадол у комбінації з парацетамолом [70].

Кокранівський огляд прегабаліну у пацієнтів із фіброміалгією свідчить, що серед пацієнтів, які отримували активне лікування, відмічені зменшення вираженості болю на 30%, зниження втоми (ВР –0,17; 95% ДІ від –0,25 до –0,09) та поліпшення сну (ВР –0,35; 95% ДІ від –0,43 до –0,27) [69].

Важливо мати на увазі, що базисна терапія ХМАРП запальних артритів зумовлює менший ефект на біль, ніж на інші характеристики, такі як запалення, синовіт, деструкція суглобів. Неважаючи на ефективне пригнічення запалення, у пацієнтів із запальними артритами можуть зберігатися біль та втомлюваність, які суттєво знижують якість життя [69]. Це підтверджується результатами реєстру британського ревматологічного товариства [71], які виявили збереження болю у 40–50% пацієнтів після ініціації або зміни режиму застосування ХМАРП, неважаючи на відсутність ознак запалення у вигляді синовіту та нормальних показників швидкості осідання еритроцитів. Подібні симптоми відмічали у пацієнтів, які отримували ХМАРП протягом 1 року з хорошим ефектом. Отже, якщо біль у пацієнта з артритом не пов'язаний з активністю, можна припустити наявність хронічного болю з відповідними підходами до лікування, де прегабалін займає провідну ланку.

Тож для успішного усунення болового синдрому в ревматології необхідне дотримання деяких правил: ефект має бути максимально швидким, лікування — максимально безпечним, вибір препарату — зумовлений генезом болю.

Список використаної літератури

- Petroianu G.A., Aloum L., Adem A. (2023) Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. *Front. Cell Dev. Biol.*, 11: 1072629.
- www.iasp-pain.org/resources/terminology.
- Bouhassira D. (2019) Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev. Neurol. (Paris)*, 175(1–2): 16–25.
- Soni A., Wanigasekera V., Mezue M. et al. (2019) Central Sensitization in Knee Osteoarthritis: Relating Presurgical Brainstem Neuroimaging and PainDETECT-Based Patient Stratification to Arthroplasty Outcome. *Arthritis Rheumatol.*, Apr; 71(4): 550–560.
- Smith PA. (2023) The Known Biology of Neuropathic Pain and Its Relevance to Pain Management. *Can. J. Neurol. Sci.*, 17: 1–8.
- Torrance N., Ferguson J.A., Afolabi E. et al. (2013) Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*, 154(5): 690–699.
- Bates D., Schultheis B.C., Hanes M.C. et al. (2019) A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med.*, 20(Suppl. 1): S2–S12. doi: 10.1093/pmt/pnz075.
- Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 14(2): 162–173.
- Moisset X., Bouhassira D., Attal N. (2021) French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Rev. Neurol. (Paris)*, 177(7): 834–837.
- Smith S., Normahani P., Lane T. et al. (2022) Prevention and Management Strategies for Diabetic Neuropathy. *Life (Basel)*, 12(8): 1185.
- D'Souza R.S., Barman R., Joseph A., Abd-Elsayed A. (2022) Evidence-Based Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review. *Curr. Pain Headache Rep.*, 26(8): 583–594.
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. (2017) Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1): 136–154.
- Hagen E.M., Rekand T. (2015) Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Pain Ther.*, 4: 51–65.
- Egan K.E., Caldwell G.M., Eckmann M.S. (2021) HIV Neuropathy—a Review of Mechanisms, Diagnosis, and Treatment of Pain. *Curr. Pain Headache Rep.*, 25(8): 55.
- Liu Z., Guan R., Pan L. (2022) Exploration of restless legs syndrome under the new concept: A review. *Medicine (Baltimore)*, 101(50): e32324.
- Ilari S., Passacatini L.C., Malafoglia V. et al. (2022) Tantali fibromyalgic supplicium: Is there any relief with the antidepressant employment? A systematic review. *Pharmacol. Res.*, 186: 106547.
- Lu Y., Liu K., Liang Y. et al. (2021) Should we prescribe anticonvulsants for acute herpes zoster neuralgia and to prevent postherpetic neuralgia? A protocol for meta-analysis and benefit-risk assessment. *Medicine (Baltimore)*, 100(7): e24343.
- Gambetta E., Chichorro J.G., Zamponi G.W. (2020) Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol. Pain*, 16: 1744806920901890.
- Khadilkar S.V., Patil V.A. (2021) Medical Management of Trigeminal Neuralgia. *Neurol. India*, 69(Suppl.): S199–S205.
- Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. (2004) Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 110(3): 628–638.
- Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M. (2004) Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*, 63(11): 2104–2110.
- Richter R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. (2005) Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain*, 6(4): 253–260.
- Freyhagen R., Strojek K., Griesing T. et al. (2005) Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*, 115(3): 254–263.
- Zhang S.S., Wu Z., Zhang L.C. et al. (2015) Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 59(2): 147–159.
- Derry S., Bell R.F., Straube S. et al. (2019) Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD007076.
- Quilici S., Chancellor J., Löthgren M. et al. (2009) Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.*, 9: 6.

27. Tanenberg R.J., Irving G.A., Risser R.C. et al. (2011) Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin. Proc.*, 86(7): 615–626.
28. Richter R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. (2005) Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain*, 6(4): 253–260. doi: 10.1016/j.jpain.2004.12.007.
29. Arezzo J.C., Rosenstock J., Lamoreaux L., Pauer L. (2008) Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.*, 8: 33.
30. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M. (2004) Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*, 63(11): 2104–2110.
31. Azmi S., ElHadd K.T., Nelson A. et al. (2019) Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Ther.*, 10(1): 35–56.
32. Tesfaye S., Sloan G., Petrie J. et al.; OPTION-DM trial group (2022) Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*, 400(10353): 680–690.
33. Cao X., Shen Z., Wang X. et al. (2023) A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Efficacy and Safety of Pregabalin and Gabapentin in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Pain Ther.*, 12(1): 1–18.
34. Wang C., Chen S., Jiang W. (2022) Treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review of randomized control trials. *Front. Pharmacol.*, 13: 1080888.
35. Oliveira R.A.A., Baptista A.F., Sá K.N. et al. (2020) Pharmacological treatment of central neuropathic pain: consensus of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 78(11): 741–752.
36. Ling H.Q., Chen Z.H., He L. et al. (2022) Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials. *Front. Neurol.*, 13: 818522.
37. Ferrillo M., Giudice A., Marotta N. et al. (2022) Pain Management and Rehabilitation for Central Sensitization in Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.*, Oct 12; 23(20): 12164.
38. Shen X., Chen X., He Y. et al. (2023) Efficacy and safety of pregabalin in eye pain: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*, Feb 10; 102(6): e32875.
39. Rocha L.F., de Figueiredo Mello L., Silva D.T.E. et al. (2022) Does pregabalin act in pain control after lateral pharyngoplasties and tonsillectomies? A pilot study. *Sleep Breath*. Sep 29.
40. Ni J.M., Zhu X., Wang P. (2022) Effectiveness of combined pregabalin and celecoxib for treatment of acute postoperative pain: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 101(52): e32080.
41. Illeoz O.G., Oktay K.N.K., Aktas I. et al. (2022) Comparison of the effects of duloxetine and pregabalin on pain and associated factors in patients with knee osteoarthritis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* Mar; 68(3): 377–383.
42. Banks C., Bowman L., Merrey J. et al. (2023) Characterization of Outpatient Gabapentinoid Prescribing for Pain. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.*, 10: 1–5.
43. Aster H.C., Evdokimov D., Braun A. et al. (2022) Analgesic Medication in Fibromyalgia Patients: A Cross-Sectional Study. *Pain Res. Manag.*, 2022: 1217717.
44. Asomaning K., Abramsky S., Liu Q. et al. (2016) Pregabalin prescriptions in the United Kingdom: a drug utilisation study of The Health Improvement Network (THIN) primary care database. *Int. J. Clin. Pract.*, 70(5): 380–388.
45. Daughton C.G., Ruhoy I.S. (2013) Lower-dose prescribing: minimizing «side effects» of pharmaceuticals on society and the environment. *Sci. Total Environ.*, 443: 324–337.
46. Freyhagen R., Baron R., Kawaguchi Y. et al. (2021) Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. *Postgrad. Med.*, 133(1): 1–9.
47. Huffman C.L., Goldenberg J.N., Weintraub J. et al. (2017) Efficacy and safety of once-daily controlled-release pregabalin for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a double-blind, enriched enrollment randomized withdrawal, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain*, 33(7): 569–578.
48. Arnold L.M., McCarter B.H., Clair A.G. et al. (2017) Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgrad. Med.*, 129(8): 921–933.
49. Asomaning K., Bau G.E., Severtson S.G. et al. (2019) Abuse of pregabalin and gabapentin in the US [Abstract #371] Congress Presentation at 81st Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (CPDD), San Antonio, TX, USA.
50. Неопубліковані дані, надані компанією «АСНО Україна».
51. Tesfaye S., Wilhelm S. et al. (2013) Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study»—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain. Dec.*, 154(12): 2616–2625.
52. Bas D.B., Su J., Wigerblad G. et al. (2016) Pain in rheumatoid arthritis: models and mechanisms. *Pain Manag.*, 6(3): 265–84.
53. El-Tallawy S.N., Nalamasu R., Salem G.I. et al. (2021) Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther.*, 10(1): 181–209.
54. Hawker G.A. (2017) The assessment of musculoskeletal pain *Clin. Exp. Rheumatol.*; 35 (Suppl. 107): S8–S12.
55. Bijlsma F.J.W., Berenbaum F., Lafabre F.P. (2011) Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*; 18(377): 2115–2126.
56. Woolf C.J. (2004) Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann. Inter. Med.*; 140: 441–451.
57. Neogi T., Frey-Law L., Scholz J. et al. (2015) Multicenter Osteoarthritis (MOST) Study Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Ann. Rheum. Dis.*; 74(4): 682–688.
58. Sofat N., Smee C., Hermansson M. et al. (2013) Functional MRI demonstrates pain perception in hand osteoarthritis has features of central pain processing. *J. Biomed. Graph. Comput.*; 3(4): 20–26.
59. Chappell A.S., Ossanna M.J., Liu-Seifert H. et al. (2009) Duloxetine, a centrally acting analgesic in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13 week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain*; 146: 253–260.
60. Sofat N., Harrison A., Russell M.D. et al. (2017) The effect of pregabalin or duloxetine on arthritis pain: a clinical and mechanistic study in people with hand osteoarthritis. *J. Pain Res.*; 10: 2437–2449. doi: 10.2147/JPR.S147640.
61. Park J., Yu Y.P., Zhou C.Y. et al. (2016) Central mechanisms mediating thrombospondin-4-induced pain states. *J. Biol. Chem.*, 291(25): 13335–13348.
62. Ohtori S., Inoue G., Orita S. et al. (2013) Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med. J.*; 54(5): 1253–1258.
63. Sofat N., Harrison A., Russell M.D. et al. (2017) The effect of pregabalin or duloxetine on arthritis pain: a clinical and mechanistic study in people with hand osteoarthritis. *J. Pain Res.*; 10: 2437–2449. doi: 10.2147/JPR.S147640.
64. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. (2020) Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies *Arthritis Care Res. (Hoboken)*; 72(7): 991–1000.
65. Wolfe F., Michaud K. (2007) Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *J. Rheumatol.*, 34(8): 1674–83.
66. Lee Y.C., Cui J., Lu B. et al. (2011) Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res. Ther.*, 13(3): R83.
67. Wolfe F., Hauser W., Hassett A.L. et al. (2011) The development of fibromyalgia—I: examination of rates and predictors in patients with Rheumatoid Arthritis (RA). *Pain*; 152(2): 291–9.
68. Lee Y.C., Lu B., Boire G. et al. (2012) Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann. Rheum. Dis.* doi:10.1136/annrheumdis-2012-201506.
69. McWilliams D.F., Walsh D.A. (2017) Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 35 (Suppl. 107): 94–101.
70. Macfarlane G.J., Kronisch C., Dean L.E. et al. (2017) EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia *Annals of the Rheumatic Diseases*; 76: 318–328.
71. Üçyeler N., Sommer C., Walitt B. et al. (2013) Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.*; (10): CD010782.
72. McWilliams D.F., Walsh D.A. (2016) Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor-alpha-inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British society for rheumatology biologics register. *BMC Musculoskelet Disord.*; 17: 337.

Сучасне розуміння біологічних та механічних предикторів формування остеоартрозу надп'ятково-гомілкового суглоба

Л.О. Килимнюк¹, М.Б. Горобейко¹, М.М. Маціпура², В.М. Ковальчук³

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація. Остеоартроз — патологічний стан, який характеризується хронічними дегенеративно-дистрофічними змінами всіх компонентів суглоба — хряща, субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, периартикулярних тканин, що прогресують. Останніми роками відмічають усе більші відмінності в перебігу захворювання залежно від локалізації процесу. У статті проведено аналіз даних сучасної літератури щодо біологічних та механічних предикторів формування остеоартрозу надп'ятково-гомілкового суглоба. Незважаючи на біомеханічні передумови та високу частоту травм суглоба, клінічно значущий остеоартроз надп'ятково-гомілкового суглоба відмічають рідше, ніж гонартроз чи коксартроз, що, очевидно, пов'язано з анатомічними, біохімічними та біомолекулярними особливостями його будови. На відміну від коксартрозу та гонартрозу, які широко досліджують, наукових праць з вивчення остеоартрозу надп'ятково-гомілкового суглоба обмаль. У результаті проведеного аналізу прослідковуються специфічні відмінності етіопатогенезу остеоартрозу гомілковостопного суглоба порівняно з механізмами розвитку захворювання в колінному та кульшовому суглобах. Попри високу частоту травматичного генезу захворювання, не варто залишати поза увагою важливість впливу інших чинників. Ідентифікація молекулярних і клітинних патогенетичних механізмів, специфічних для остеоартрозу гомілковостопного суглоба, потребує проведення подальших досліджень, які дозволять розширити уявлення про механізми розвитку хвороби, розробити способи профілактики та попередження прогресування.

Ключові слова: надп'ятково-гомілковий суглоб, гомілковостопний суглоб, остеоартроз, дегенеративно-дистрофічні захворювання, суглоби, хрящ.

Вступ

Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів нижніх кінцівок реєструють приблизно у 15–23,9% населення світу. Згідно з даними глобальних оцінювань у 250 млн людей на планеті виявляють остеоартроз (ОА) нижніх кінцівок. Крім того, ця патологія є основною причиною інвалідності [1, 2].

ОА — найпоширеніше захворювання суглобів в Україні, його поширеність становить 220–314 випадків на 100 тис. населення, захворюваність — 460–497 випадків на 100 тис. населення [3].

ОА гомілковостопного суглоба (ГСС) є хронічною хворобою, яка вражає приблизно 1% населення світу, з приблизною частотою 30 випадків на 100 тис. населення [4, 5]. ОА ГСС становить 1–4% усіх випадків ОА, проте ці дані не можна вважати точними, оскільки специфічні епідеміологічні дослідження для їх підтвердження відсутні [1, 2, 6, 7]. Офіційної статистичної інформації щодо частоти та поширеності ОА надп'ятково-гомілкового суглоба (НГС) в Україні немає.

Кількість досліджень з вивчення ОА НГС обмежена, більшість з наявних стосуються клінічних даних пацієнтів з термінальною стадією захворювання, що не відображає загальногостану проблеми [5]. Незважаючи на відсутність значущих клінічних чи функціональних обмежень при ранньому ОА НГС, прогресування хвороби значно знижує якість життя пацієнтів та призводить до інвалідності [4–7]. Варто відмітити, що захворювання вражає переважно молоде, активне населення та пов'язане із суттєвими соціально-економічними витратами системи охорони здоров'я [2, 6].

Мета: проаналізувати дані сучасної літератури щодо розуміння біологічних та механічних предикторів виникнення ОА НГС.

Особливості анатомії ГСС

Загальна площа НГС становить 350 mm^2 , для порівняння площа кульшового суглоба — 1100 mm^2 , колінного — 1120 mm^2 . Осьова сила, яку сприймають суглоби, приблизно однакова — 500 Н. Хрящ ГСС сприймає найбільшу силу на одиницю площи серед усіх гіалінових хрящів у тілі людини. Товщина хряща НГС становить 1,0–1,62 мм, він тонший порівняно з хрящем кульшового (1,35–2,0 мм) та колінного (1,69–2,55 мм) суглобів. Крім того, розподіл навантаження в НГС відрізняється від інших суглобів: стискаючі сили, які діють на його хрящ, є втричі більшими порівняно з тими, що діють на хрящі колінного та кульшового суглобів [2, 6, 8].

Незважаючи на біомеханічні передумови та високу частоту травм суглоба, клінічно значущий ОА НГС відмічають рідше, ніж гонартроз чи коксартроз, що, очевидно, пов'язано з анатомічними, біохімічними та біомолекулярними особливостями [1, 6–8].

Етіологічні фактори ОА НГС

Розглядаючи етіологію дегенеративно-дистрофічних захворювань НГС, слід зауважити, що первинний (ідіопатичний) ОА становить лише 7–9% усіх випадків, натомість частота вторинних форм сягає 90% [2, 5–7]. Провідним етіологічним чинником хвороби вважають травму [7]. Частота посттрав-

матичного ОА НГС становить 75–80% [2, 5, 6, 7, 9]. Основними причинами останнього є остеохондральний пошкодження та переломи в ділянці ГСС — переломи кісточок, дистального відділу великомогілкової кістки, таранної кістки, комбіновані переломи кісточок та кісток стопи, які становлять 62% випадків, та пошкодження зв'язкового апарату суглоба, у тому числі хронічна нестабільність зв'язок, на яку припадає 16% усіх випадків ОА НГС. Крім того, у 13% випадків патологія пов'язана з іншими патологічними станами, такими як ревматоїдний артрит, гемохроматоз, гемофілія, остеонекроз [2, 6, 7].

Наукових праць, присвячених дослідженням етіології ОА ГСС, порівняно небагато. Переважно у зв'язку зі статим уявленням про посттравматичний генез ОА НГС, дослідження інших причин є поодинокими [5]. Встановлено низку факторів ризику розвитку захворювання, включаючи пошкодження зв'язок, суглобових поверхонь, м'язову слабкість, механічний стрес або надмірне навантаження, однак ступінь їх впливу залишається остаточно невивченим [1].

Роль травм зв'язкового апарату ГСС у розвитку ОА

Однією з найбільш досліджених причин ОА НГС є пошкодження зв'язкового апарату суглоба [1, 10].

Гостре пошкодження зв'язок ГСС та його роль у розвитку ОА

Гостре пошкодження зв'язок ГСС — одна з найпоширеніших травм опорно-рухового апарату, яку виявляють у значній кількості людей, незалежно від рівня їх фізичної активності [1, 10–12]. З високою частотою гострі пошкодження зв'язок ГСС трапляються серед фізично активних груп населення та осіб, які мають інтенсивні навантаження, — спортсменів, військових. Проте значна частка цих травм не пов'язана зі спортивною діяльністю.

Більше $\frac{3}{4}$ усіх гострих пошкоджень зв'язок ГСС є пошкодженнями латерального комплексу. Приблизно 73–75% з них — травми передньої таранно-маломогілкової зв'язки, решта 25–27% — медіальні (ушкодження дельто-подібної зв'язки) або високі (синдесмозні) (пошкодження передньої та задньої велико-маломогілкових зв'язок) [10].

Частота пошкоджень зв'язок ГСС, згідно з даними відділень невідкладної допомоги США, становить 2,1–3,2 випадка на 1000 обстежених на рік, проте дані опитування осіб тієї самої популяції свідчать про показник 19,0–26,6 випадка на 1000 обстежених на рік [12, 13]. Суттєва відмінність у показниках зумовлена тим, що багато людей із цим типом пошкодження не зверталися за медичною допомогою. Подібну ситуацію зафіксовано і в Нідерландах, де загальний рівень захворюваності є у 5,5 раза вищим, ніж показник, встановлений згідно з даними відділень невідкладної допомоги [10]. Щороку до 5% усіх звернень у відділення невідкладної допомоги у Великобританії зумовлені пошкодженням зв'язок ГСС, що становить приблизно 5600 травм на добу [1, 10, 11]. У США щороку трапляється приблизно 2 млн випадків гострих пошкоджень зв'язок ГСС [10]. В Україні пошкодження зв'язок НГС є поширенішим станом, однак точна частота його невідома.

Гострі пошкодження зв'язок ГСС часто реєструють у високоактивних груп населення, зокрема вони входять до переліку найпоширеніших травм, які фіксують під час Олімпійських ігор [10]. Гострі пошкодження зв'язок НГС становлять близько 15% від загальної кількості спортивних травм, ризик їх виникнення залежить від виду спортивної діяльності [1, 10, 14]. Найвищі показники пошкодження спосте-

рігають у представників таких видів спорту, як баскетбол, футбол та волейбол [1, 10, 14, 15]. У професійних баскетболістів гострі пошкодження зв'язок ГСС становлять 19,8% усіх травм. За результатами опитування, проведеного в Австралії, подібні травми в анамнезі мали 73% баскетболістів. Особливістю цього пошкодження у професійних футболістів є висока частота ураження синдесмозу, що становить приблизно 40% травм у структурі усіх пошкоджень зв'язок ГСС. Варто зазначити, що частка таких травм у загальній популяції становить приблизно 6%. Гострі пошкодження зв'язок НГС часто трапляються у військовослужбовців, які мають інтенсивні фізичні навантаження. Рівень захворюваності серед військовослужбовців США на дійсній службі становить 58,3 випадка на 1000 осіб на рік, що значно вище за середній показник [10].

Половина усіх випадків гострого пошкодження зв'язок ГСС не пов'язана із заняттями спортом. Часто пацієнти недооцінюють тяжкість травми та не звертаються за медичною допомогою, тому симптоми, пов'язані з функціональними і механічними порушеннями, у віддалений період не є рідкістю [1]. Так, через 1 рік після травми приблизно $\frac{1}{3}$ пацієнтів повідомляють про біль, набряк, м'язову слабкість, порушення функції, відчуття нестабільності, повторні пошкодження, у 20–39% хворих зазначені скарги зберігаються через 5–7 років спостереження [1, 10]. Усі вказані симптоми можна розглядати як початкові прояви дегенеративно-дистрофічного процесу.

Повторні пошкодження зв'язкових структур ГСС

Половина випадків посттравматичного ОА, які виникають після пошкодження латерального зв'язкового комплексу ГСС, спричинені одноразовою травмою, інша частина є результатом повторних пошкоджень або хронічної нестабільності суглоба [10]. Пошкодження зв'язок латеральної групи ГСС є одним з найбільш значущих факторів ризику повторного травмування суглоба [9]. Висока частота повторних пошкоджень зв'язкового апарату частково зумовлює високий загальний рівень травм ГСС.

У дослідженні К.Ф. Kreitner та співавторів (1999) у 34% пацієнтів спостерігали принаймні одне повторне пошкодження зв'язок ГСС протягом 3 років після первинної травми [16]. За іншими даними, 12–47% усіх зареєстрованих пошкоджень зв'язок є повторними [1, 17, 18]. Крім того, наявність пошкодження зв'язок НГС в анамнезі підвищує ризик їх повторного травмування в 3,5 раза незалежно від віку хворих, їх фізичної активності, статі [1].

Високу поширеність повторних травм спостерігають і у спортсменів. Частота повторних пошкоджень зв'язок НГС під час заняття волейболом становить 46%, американським футболом — 43%, баскетболом — 28%, футболом — 19%. Згідно з результатами опитування спортсменів у Китаї, 73,5% учасників повідомили про принаймні 2 випадки пошкодження зв'язок одного ГСС. У 22% обстежених спостерігали більше 5 випадків травмування зв'язок [10, 15].

Хронічна нестабільність ГСС

Хронічна нестабільність НГС переважно зумовлена недостатністю зв'язкового комплексу внаслідок повторних пошкоджень, хоча її причиною може бути і одноразова травма [10, 18]. Хронічна нестабільність ГСС розвивається у 40–70% осіб після гострого пошкодження бічного зв'язкового комплексу [12]. У 40% обстежених нестабільність розвивається протягом 1 року з моменту травми.

Хронічна нестабільність НГС характеризується порушенням його механічної та функціональної спроможності [10].

Нестабільність ГСС збільшує площу контактних поверхонь суглоба, викликає повторні зіткнення та тертя хряща, що призводить до його пошкодження та подальшого розвитку ОА [6, 7, 12, 19]. У недавньому експерименті, проведенню J. Li та співавторами (2022), доведено піршу стабільність суглоба та втрічі вищий ризик розвитку ОА при комбінованому пошкодженні передньої таранно-малогомілкової та п'ятково-малогомілкової з'язок порівняно з ізольованим ушкодженням п'ятково-малогомілкової з'язки [12]. Видима нестабільність не є єдиною причиною пошкодження суглоба [20]. У багатьох пацієнтів з ОА НГС спостерігають ознаки прогресування захворювання за відсутності ознак видимої нестабільності суглоба, очевидно, ключову роль у таких випадках відіграє так звана мікронестабільність. Мікронестабільність внаслідок незначного пошкодження з'язок, внутрішньо-суглобового перелому або реконструктивних втручань на з'язках може створювати ізольовані стресові піки в ділянках хряща та призводити до його подальшого руйнування [6].

Вищий ризик розвитку хронічної нестабільності суглоба відмічають у спортсменів, які належать до груп високого ризику гострого та хронічного пошкодження з'язок ГСС. Додатково висока вірогідність виникнення захворювання є характерною для фізично активних осіб, які займаються танцями та гімнастикою [10].

Переломи та остеохондральні пошкодження в ділянці ГСС як фактори ризику розвитку ОА

Іншими причинами посттравматичного ОА ГСС є переломи та остеохондральні ураження [10, 21].

Ризик розвитку посттравматичного ОА ГСС при переломах кісточок типу В і С згідно з класифікацією Danis — Weber і при переломах із залученням заднього краю великогомілкової кістки становить 27,7–40,0%, при переломах таранної кістки показник сягає 100% [2, 22].

З'язок між остеохондральними ураженнями та розвитком ОА ГСС є суперечливим [7]. Деякі автори повідомляють, що наявність прихованих або недіагностованих остеохондральних уражень при переломах у ділянці ГСС є причиною нездовільних клінічних результатів майже у 50% пацієнтів [1]. Остеохондральні пошкодження при переломах в ділянці ГСС не є рідкістю [21]. Частота остеохондрального ураження таранної кістки при переломах кісточок, особливо зумовлених ротаційним механізмом, становить 45% в гострий період та 47% — через 12 міс з моменту травми [1, 14]. Високий ризик розвитку ОА ГСС пов'язаний з остеохондральними пошкодженнями передньо-латерального відділу таранної кістки, задньо-медіального відділу великогомілкової кістки та медіальної кісточки [7, 21]. На противагу цьому L. Weigelt та співавтори (2020) виявили низький відсоток нездовільних клінічних результатів, мінімальні симптоми та відсутність ознак прогресування ОА ГСС протягом 14-річного спостереження після консервативного лікування при остеохондральних ураженнях таранної кістки [23]. Таким чином, з'язок між наявністю остеохондрального ураження таранної кістки та розвитком ОА ГСС потребує подальшого вивчення.

Додаткові ризики розвитку ОА пов'язані з обраним методом лікування при переломі ділянки НГС. Відсутність анатомічної репозиції фрагментів, порушення конгруентності суглобових поверхонь, наявність внутрішньосу-

глобової «сходинки» є найбільш важливими факторами у розвитку посттравматичного ОА [6].

Ідеальна анатомічна репозиція фрагментів внутрішньо-суглобового перелому та стабільна фіксація є ключем до досягнення відмінних клінічних показників у віддалений період. Зміна конгруентності ГСС призводить до збільшення сили зсуву та прискореної дегенерації хряща з подальшим розвитком посттравматичного ОА [2]. В експериментальному дослідженні T.O. McKinley та співавторів (2006) доведено значне підвищення пікового контактного стресу до 300% за відсутності анатомічної репозиції фрагментів на прикладі 10 зразків ГСС [24]. Надмірне навантаження хряща ГСС внаслідок одноразової події (гострий удар) або повторюваного стресу (кумулятивний контактний стрес) є потенційною причиною розвитку клінічного посттравматичного ОА. Гостре чи хронічне збільшення механічного навантаження на хрящ ініціює розвиток реакцій оксидативного стресу, що призводить до пошкодження хондроцитів, дегенерації позаклітинного матриксу та порушення процесів підтримання оптимальних фізико-хімічних властивостей хряща. Пошкоджені хондроцити виділяють хемокіни та цитокіни, які сприяють розвитку запалення та прогресуванню втрати хряща [6, 25]. Фрагменти фібронектину, що вивільняються із суглобового хряща при надмірному навантаженні, додатково сприяють деградації матриксу. Відомо, що апоптоз хондроцитів починається переважно в ділянці перелому та спонтанно поширюється на здорові ділянки протягом 48 год. Необхідно враховувати вплив внутрішньосуглобових медіаторів пошкодження, які вивільняються з пошкоджених клітин на здорові хондроцити [6].

Важливим етіопатогенетичним чинником є нерівномірний розподіл навантаження в суглобі. ОА НГС є асиметричним у 70% випадків [26]. Здебільшого асиметрична артропатія ГСС зумовлена супра- чи інфрамалеолярними факторами, однак її причинами можуть бути і деформації, розташовані на рівні проксимального відділу голівки або дистального відділу стегна [6, 27]. У такому разі під час вибору тактики лікування первинно необхідно вирішувати проблему, яка розташована проксимальніше [6, 27]. Переважно нерівномірний розподіл навантаження виникає внаслідок неправильного зрошення кісткових переломів або пошкодження з'язкових структур суглоба [17]. Нестабільність латерального з'язкового комплексу призводить до надмірного навантаження медіальної частини суглоба та за рахунок збільшення пронації і зовнішньої ротації спричиняє формування варусного ОА ГСС [6, 18, 28]. Нестабільність у поєданні з порушенням конгруентності збільшує контактне напруження на площину поверхні хряща ГСС до 60% порівняно із самостійним впливом дисконгруентності [6, 19].

Таким чином, вплив таких механічних факторів, як порушення конгруентності суглобових поверхонь, стабільністі суглоба, надмірне навантаження на окремі ділянки хряща у формуванні ОА ГСС є частково зрозумілим. Однак не можна ігнорувати важливість біохімічних механізмів, ініційованих механічними факторами, у розвитку захворювання [6].

Біологічні передумови формування ОА ГСС

Питання патогенезу дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів у цілому та ГСС зокрема залишаються остаточно невивченими [6, 8].

Гостра травма НГС зумовлює пряме пошкодження хондроцитів та ініціює каскад послідовних реакцій, які при-

зводять до прогресування пошкодження поверхні суглобового хряща [2, 25]. Відомо, що пошкоджені хондроцити виділяють стрес-катаболічні ферменти, що руйнують колаген і протеоглікані, порушують процеси їх синтезу і ремоделювання, спричиняють проліферацію синовіальних клітин [2]. Згідно з результатами досліджень S.B. Adams та співавторів (2017) гострі зміни синовіальної рідини, підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6, -8, матриксної металопротеїнази (MMP)-1, -2, -3, -9 і -10, спостерігали уже з перших годин після внутрішньосуглобового кісточкового перелому [29, 30]. Крім того, біохімічні зміни складу синовіальної рідини НГС зберігалися протягом підгострого періоду та навіть через 6 міс після травми [2, 29, 30]. Наявність зазначених змін асоційована з розвитком посттравматичного ОА [6].

Зміни біохімічного складу хряща та синовіальної рідини ГСС при ОА потребують ретельнішого дослідження. Оскільки ОА є запальним процесом, біомаркери запалення можуть бути першими ознаками захворювання. Найбільш вивченими біомаркерами при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях суглобів є фактор некрозу пухлини-α, інтерлейкін-1, деякі MMP, попередники та метаболіти колагену II типу, проте їх значення при ОА ГСС потребує подальших досліджень [2, 6]. Відомо, що концентрація MMP, ферментів, відповідальних за деградацію білків у позаклітинному матриксі, відрізняється для різних суглобів. Зокрема, високі концентрації MMP-8, які реєструють при дегенеративних змінах хряща колінного суглоба, не спостерігають при ОА ГСС [6].

ГСС є суглобом високої конгруентності та стабільності, який сприймає великі контактні сили вздовж тонкого шару гіалінового хряща [2]. Вважається, що хрящ ГСС має більшу біологічну здатність до відновлення, ніж хрящ колінного суглоба. Доведено, що хондроцити хряща ГСС є метаболічно активнішими порівняно з тими, що локалізовані у колінному суглобі, і більш реактивними до дії хондрогенних анаболічних факторів, таких як остеогенний блок-1 і С-пропептид колагену II типу [6]. Хрящ ГСС менш чутливий до катаболічних медіаторів, таких як фібронектин та інтерлейкін-1β, які пригнічують синтез колагену [6, 8]. Унікальність його структури зумовлює високу міцність на розрив та вищу жорсткість за рахунок більшого вмісту води, протеогліканів, поперечно-зшитих гліказаміногліканів [2, 6]. Крім того, позаклітинний матрикс хряща є більш щільним, що покращує його здатність витримувати навантаження та зменшує його сприйнятливість до механічних пошкоджень [6]. Можливо, ці відмінності зумовлюють меншу схильність хряща ГСС до дегенерації порівняно з хрящем колінного або кульшового суглобів, однак зазначені аспекти потребують подальших досліджень.

Висновок

Таким чином, у розумінні біологічних та механічних предикторів формування ОА НГС залишається багато відкритих питань, а саме: відмінності структури хряща ГСС, особливості його навантаження та низьча частота виникнення дегенеративно-дистрофічного процесу порівняно з іншими суглобами. Прослідовуються специфічні відмінності в етіопатогенезі ОА ГСС у порівнянні з механізмами розвитку захворювання в колінному та кульшовому суглобах. Незважаючи на високу частоту травматичного генезу захворювання, не варто залишати поза увагою важливість впливу інших чинників. Ідентифікація молекулярних і клітинних патогенетичних меха-

нізмів, специфічних для ОА ГСС, дозволить розширити уявлення про механізми розвитку захворювання, розробити способи профілактики та попередження його прогресування.

Список використаної літератури

- Bestwick-Stevenson T., Wyatt L.A., Palmer D. et al. (2021) Incidence and risk factors for poor ankle functional recovery, and the development and progression of post-traumatic ankle osteoarthritis after significant ankle ligament injury (SALI): the SALI cohort study protocol. *BMC Musculoskel. Dis.*, 22(1): 362. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04230-8>
- Godoy-Santos A.L., Fonseca L.F., de Cesar Netto C. et al. (2020) Ankle Osteoarthritis. *Revista brasileira de ortopedia*, 56(6): 689–696. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709733>
- Остеоартроз. Клінічна настанова (2017), 481 с.
- Deleu P.A., Leemrijse T., Chèze L. et al. (2021) Post-sprain versus post-fracture post-traumatic ankle osteoarthritis: Impact on foot and ankle kinematics and kinetics. *Gait & posture*, 86: 278–286. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.03.029>
- Jaleel A., Golightly Y.M., Alvarez C. et al. (2021) Incidence and progression of ankle osteoarthritis: The johnston county osteoarthritis project. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(1): 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.015>
- Herrera-Pérez M., González-Martín D., Vallejo-Márquez M. et al. (2021) Ankle Osteoarthritis Aetiology. *J. Clin. Med.*, 10(19): 4489. <https://doi.org/10.3390/jcm10194489>
- Herrera-Pérez M., Valderrabano V., Godoy-Santos A.L. et al. (2022) Ankle osteoarthritis: comprehensive review and treatment algorithm proposal. *EJORT open reviews*, 7(7): 448–459. <https://doi.org/10.1530/EOR-21-0117>
- Kraeutler M.J., Kaenkmuchorn T., Pascual-Garrido C. et al. (2017) Peculiarities in Ankle Cartilage. *Cartilage*, 8: 12–18. doi: 10.1177/1947603516642572
- Lee S., Song K., Lee S.Y. (2022) Epidemiological study of post-traumatic ankle osteoarthritis after ankle sprain in 195,393 individuals over middle age using the National Health Insurance Database: A retrospective design. *J. Sci. Med. Sport*, 25(2): 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2021.08.018>
- Herzog M.M., Kerr Z.Y., Marshall S.W., Wikstrom E.A. (2019) Epidemiology of Ankle Sprains and Chronic Ankle Instability. *J. Athlet. Train.*, 54(6): 603–610. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-447-17>
- Al Bimani S.A., Gates L.S., Warner M. et al. (2018) Characteristics of patients with ankle sprain presenting to an emergency department in the south of England (UK): a seven-month review. *Int. Emerg. Nurs.*, 41: 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2018.05.008>
- Li J., Chen Z., Cheng Y. et al. (2022) Ligamentous injury-induced ankle instability causing posttraumatic osteoarthritis in a mouse model. *BMC Musculoskel. Dis.*, 23(1): 223. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05164-5>
- Drakos M., Hansen O., Kukadia S. (2022) Ankle Instability. *Foot and ankle clinics*, 27(2): 371–384. <https://doi.org/10.1016/j.facl.2021.11.025>
- Tassignon B., Verschueren J., Delahunt E. et al. (2019) Criteria-based return to sport decision-making following lateral ankle sprain injury: a systematic review and narrative synthesis. *Sports Med.*, 49(4): 601–619. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01071-3>
- Paget L.D.A., Aoki H., Kemp S. et al. (2020) Ankle osteoarthritis and its association with severe ankle injuries, ankle surgeries and health-related quality of life in recently retired professional male football and rugby players: a cross-sectional observational study. *BMJ open*, 10(6): e036775. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-036775>
- Kreitner K.F., Ferber A., Grebe P. et al. (1999) Injuries of the lateral collateral ligaments of the ankle: assessment with MR imaging. *Eur. Radiol.*, 9(3): 519–524. <https://doi.org/10.1007/s003300050703>
- Nwankwo E.C.Jr., Labaran L.A., Athas V. et al. (2019) Pathogenesis of Posttraumatic Osteoarthritis of the Ankle. *Orthop. Clin. N. Am.*, 50: 529–537. doi: 10.1016/j.ocl.2019.05.008
- Nakasa T., Ikuta Y., Sumii J. et al. (2022) High-stress distribution in the lateral region of the subtalar joint in the patient with chronic lateral ankle instability. *Arch. Or-*

- thopaed.Trauma Surg., 142(7): 1579–1587. <https://doi.org/10.1007/s00402-021-04078-6>
19. Wang S., Liu P., Chen K. et al. (2022) Mouse model of subtalar post-traumatic osteoarthritis caused by subtalar joint instability. *J. Orthopaed. Surg. Res.*, 17(1): 537. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03435-4>
 20. Jang J., Wikstrom E.A. (2022) Ankle joint contact force profiles differ between those with and without chronic ankle instability during walking. *Gait & posture*, 100: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.11.012>
 21. Martijn H.A., Lambers K.T.A., Dahmen J. et al. (2021) High incidence of (osteo) chondral lesions in ankle fractures. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 29: 1523–1534. doi: 10.1007/s00167-020-06187-y
 22. Beak J.S., Kim Y.T., Lee S.H. (2022) Predisposing Factors for Posttraumatic Osteoarthritis After Malleolus Fracture Fixation in Patients Younger Than 50 Years. *Foot & ankle international*, 43(3): 389–397. <https://doi.org/10.1177/10711007211050039>
 23. Weigert L., Laux C.J., Urbanschitz L. et al. (2020) Long-term Prognosis After Successful Nonoperative Treatment of Osteochondral Lesions of the Talus: An Observational 14-Year Follow-up Study. *Orthopaed. J. Sports Med.*, 8(6): 1–7. <https://doi.org/10.1177/2325967120924183>
 24. McKinley T.O., Rudert M.J., Tochigi Y. et al. (2006) Incongruity-dependent changes of contact stress rates in human cadaveric ankles. *J. Orthopaed. Trauma*, 20(10): 732–738. <https://doi.org/10.1097/01.bot.0000211150.00919.0e>
 25. Godoy-Santos A.L., Ranzoni L., Teodoro W.R. et al. (2017) Increased cytokine levels and histological changes in cartilage, synovial cells and synovial fluid after malleolar fractures. *Injury*, 48(4): S27–S33. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(17\)30772-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(17)30772-6)
 26. Yi Y., Lee W. (2017) Peri-talar re-alignment osteotomy for joint preservation in asymmetrical ankle osteoarthritis. *EFORT Open Rev.*, 2: 324–331. doi: 10.1302/2058-5241.2.160021
 27. Xie K., Jiang X., Han X. et al. (2018) Association between Knee Malalignment and Ankle Degeneration in Patients with End-Stage Knee Osteoarthritis. *J. Arthroplast.*, 33: 3694–3698.e1. doi: 10.1016/j.arth.2018.08.015
 28. Kurokawa H., Kosugi S., Fujinuma T. et al. (2022) Evaluation of Subtalar Joint's Compensatory Function in Varus Ankle Osteoarthritis Using Globally Optimal Iterative Closest Points (Go-ICP). *Foot Ankle Orthopaed.*, 7(2): 1–6. <https://doi.org/10.1177/24730114221103584>
 29. Adams S.B., Leimer E.M., Setton L.A. et al. (2017) Inflammatory Microenvironment Persists After Bone Healing in Intra-articular Ankle Fractures. *Foot Ankle Int.*, 38(5): 479–484. <https://doi.org/10.1177/1071100717690427>
 30. Adams S.B., Reilly R.M., Huebner J.L. et al. (2017) Time-Dependent Effects on Synovial Fluid Composition During the Acute Phase of Human Intra-articular Ankle Fracture. *Foot Ankle Int.*, 38(10): 1055–1063. <https://doi.org/10.1177/1071100717728234>

Інформація про авторів:

Килемнюк Любов Олександровна — доктор філософії, асистент кафедри хірургії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0170-8708>

Горобейко Максим Борисович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-1303-0076>

Маціпуря Максим Миколайович — асистент кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-5631-8056>

Ковалчук Володимир Миколайович — кандидат медичних наук, асистент кафедри ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Килемнюк Любов Олександровна
E-mail: kylymniuk@gmail.com

Current understanding of the biological and mechanical predictors of the formation of ankle osteoarthritis

L.O. Kylymniuk¹, M.B. Horobeiko¹, M.M. Matsipura², V.M. Kovalchuk³

¹Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Osteoarthritis is a pathological condition characterized by chronic progressive degenerative-dystrophic changes in all components of the joint — cartilage, subchondral bone, synovial membrane, ligaments, capsule, periartricular tissues. In recent years, more and more differences in the course of the disease have been noted depending on the localization of the degenerative-dystrophic process. The article analyzes the data of modern literature regarding the understanding of biological and mechanical predictors of the formation of ankle osteoarthritis. Despite the biomechanical prerequisites and the high frequency of joint injuries, clinically significant ankle osteoarthritis is less common than knee or hip osteoarthritis, that is obviously related to the anatomical, biochemical, and biomolecular features of the joint structure. In contrast to knee or hip osteoarthritis, which are widely researched, scientific works on the study of ankle osteoarthritis are scarce. As a result of the analysis, specific differences in the etiopathogenesis of ankle osteoarthritis are followed, compared to the mechanisms of disease development in the knee and hip. Despite the high frequency of the traumatic genesis of the disease, the importance of the influence of other factors should not be overlooked. The identification of molecular and cellular pathogenetic mechanisms specific for ankle osteoarthritis requires further research, which will allow us to expand understanding of the mechanisms of disease formation, to develop prophylactic methods of prevention of progression.

Key words: ankle joint, osteoarthritis, degenerative-dystrophic diseases, joints, cartilage.

Information about the authors:

Kylymniuk Liubov O. — PhD, assistant of the Department of Surgery of Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-0170-8708>

Horobeyko Maksym B. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery of Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1303-0076>

Matsipura Maksym M. — Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-5631-8056>

Kovalchuk Volodymyr M. — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Orthopedics and Traumatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Liubov Kylymniuk
E-mail: kylymniuk@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 16.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 14.03.2023



Регулярне живлення для серця



ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ
магнію та калію

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
1 таблетка 3 рази на добу

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магній аспарагінат, калій аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ A12C X. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушенні ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для підвищення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарата. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (arterіальний тиск <90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні високих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блівання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у білстерах. По 2, 4 або 6 білстерах у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** BAT «Гедеон Ріхтер». ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020 р. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 214 від 04.02.2023 р.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Як покращити результат лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, додаючи препарати калію та магнію: чи все так просто?

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Schuchardt J.Ph., Hahn A. (2017) Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium — An Update. Curr. Nutr. Food Sci., 13(4): 260–278. doi: 10.2174/1573401313666170427162740.

Поглинання магнію в кишечнику і фактори, що впливають на його біодоступність

Магній (Mg^{2+}) є другим за поширеністю внутрішньоклітинним катіоном після калію та четвертим за поширеністю катіоном в організмі людини [1]. Цей важливий мінерал необхідний для багатьох фізіологічних і біохімічних функцій. Як кофактор більше ніж 300 ферментативних реакцій, які часто залежать від аденозинтрифосфату (АТФ), він бере участь у багатьох ключових біохімічних процесах, включаючи метаболізм макронутрієнтів, окиснення фосфорилювання, синтез ДНК і білка, нервово-м'язову збудливість і регуляцію секреції паратиреоїдного гормону [2]. Як фізіологічний антагоніст кальцієвих каналів магній впливає на процеси, які регулюються внутрішньоклітинними кальцієвими потоками, і тому необхідний для нормальної неврологічної і м'язової функції [3, 4]. Крім того, він регулює проникність мембрани шляхом взаємодії з фосфоліпідами, впливає на тонус судин і артеріальний тиск.

Дані про загальний вміст магнію в організмі людини і його розподіл у дорослих відрізняються. Загальна кількість магнію коливається в межах 22–26 г [3]. Понад 99% загального вмісту магнію в організмі знаходиться у внутрішньоклітинному просторі, в основному в кістках (60–65%), м'язах і м'яких тканинах (34–39%), в позаклітинному просторі — <1% [5, 6]. Близько 70% усього магнію у плазмі крові знаходиться в іонізованій (вільній) активній формі, що важливо для фізіологічних процесів, включаючи нервово-м'язову передачу та судинний тонус [7].

Референсний діапазон іонізованого магнію в сироватці крові становить 0,54–0,67 ммоль/л [3]. Відхилення від цього фізіологічного діапазону викликає нервову збудливість, аритмію і низку інших патологічних наслідків [8]. У нормальніх умовах запаси магнію сурово регулюються через збалансовану взаємодію між кишковим поглинанням і нирковою екскрецією. Ниркова елімінація становить близько 100 мг магнію на добу. Втрати з потом зазвичай невеликі, але під час інтенсивних тренувань вони можуть суттєво збільшуватися.

Добова потреба в магнії становить 3,0–4,5 мг/кг маси тіла, але рекомендації щодо споживання відрізняються в різних країнах. Так, Інститут медицини (Institute of Medicine) у Вашингтоні, США [9], вважає достатньою дозу 310–320 мг на добу для жінок і 400–420 — для чоловіків, а Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority) [10] визначає адекватне споживання в дозі 300 і 350 мг на добу для жінок і чоловіків відповідно.

На поглинання магнію в кишечнику впливають різні фактори (рисунок). Кишкове поглинання магнію, що надходить з їжею, коливається в широкому діапазоні і залежить від дози, складу їжі (харчової матриці), дії посилюючих та інгібуючих факторів. Поглинання магнію з харчових добавок і лікарських препаратів у стандартних умовах певною мірою залежить від типу солі магнію. Проте підхід, який фокусується на одному або кількох аспектах, недостатній з нутритивної та медичної точки зору. Щоб розуміти справжній рівень поглинання магнію, слід враховувати численні ендогенні та екзогенні фактори.

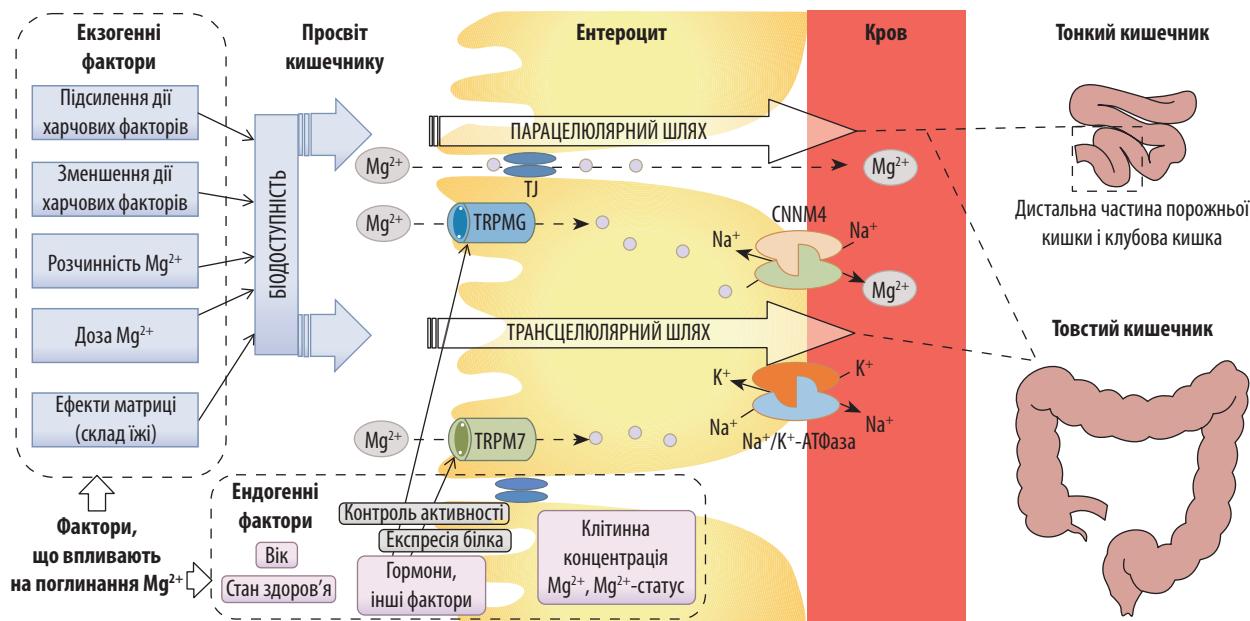
Кишкове поглинання магнію відбувається переважно в тонкому кишечнику параселюлярним шляхом, менша кількість всмоктується в товстому кишечнику, головним чином трансселюлярним шляхом [11–13]. У людей поглинання магнію починається приблизно через 1 год після перорального вживання, досягає плато через 2–2,5 до 4–5 год, а потім знижується. Через 6 год поглинання магнію завершується на близько 80% [14].

При добовому споживанні в дозі 370 мг рівень поглинання магнію в кишечнику коливається в межах 30–50% [13]. Однак ефективність поглинання магнію залежить від прийняття дози [15, 16]. Наприклад, при низькому споживанні магнію з їжею відносний рівень поглинання може досягати 80%, тоді як при надмірній його кількості він знижується до 20% [17, 18].

Загалом магній поглинається як іон. Невідомо, засвоюється він разом з іншими нутрієнтами чи у формі комплексів [19].

Поглинання магнію в кишечнику є складним процесом, який включає насичений (трансселюлярний) активний і ненасичений (параселюлярний) пасивний шляхи. При фізіологічних рівнях магнію домінує активний трансселюлярний шлях, при більш високих — набуває значення пасивний параселюлярний шлях.

Дослідження поглинання і біодоступності магнію показали різні результати, часто непорівнянні через різні методи, що в них використовувалися. Стандартні дослідження з моніторингом рівня магнію у плазмі крові після перорального прийому (прямий метод) недостатні для дослідження швидкості та кількості його поглинання, оскільки магній підлягає швидкому гомеостазу, який головним чином зумовлений нирковою екскрецією і зберіганням, зокрема в кістках [20]. У результаті активної реабсорбції в нирках з первинної сечі в плазму транспортується приблизно у 20 разів більше магнію порівняно з тим, що всмоктується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Решта магнію виводиться з сечею.

Рисунок Поглинання магнію в кишечнику та фактори впливу

CNNM4 (cyclin M4); TRPM6 (transient receptor potential melastatin type 6) — транзиторний рецепторний потенціал, пов'язаний з меластатином типу 6; TRPM7 (transient receptor potential melastatin type 7) — транзиторний рецепторний потенціал, пов'язаний з меластатином типу 7; TJ (Tight Junctions) — щільні з'єднання, які регулюють параселюлярний шлях поглинання магнію в кишечнику.

Швидкість всмоктування магнію, що вживається перорально, у здорових людей залежить від різноманітних ендогенних та екзогенних факторів (таблиця). Зокрема, важливою є кількість споживаного магнію і певною мірою наявність інгібуючих і підсилюючих харчових компонентів. Крім того, на ефективність всмоктування можуть впливати склад їжі, тип солі магнію і форма препарату (наприклад капсули, стікі із дії шлункового соку, pH-залежні системи вивільнення або ретардна форма).

Всмоктування магнію та інших мінералів порушується у пацієнтів із шлунково-кишковими розладами, такими як

Таблиця Ендогенні та екзогенні фактори, що впливають на поглинання магнію

Фактори	Поліпшення поглинання магнію	Погіршення поглинання магнію
Ендогенні	Низький Mg ²⁺ -статус	Збільшення віку Збалансований Mg ²⁺ -статус Дисфункция кишечнику (наприклад при целіакії, запальних захворюваннях кишечнику, синдромі короткої кишки)
Екзогенні	Тригліцидериди із середньою довжиною ланцюга (насичені жирні кислоти)? Білки? Казеїнові фосфопептиди? Низько-або важкосасвоювані вуглеводи (олігосахариди, інулін, манітол, лактулоза) Висока розчинність Mg ²⁺ Солюбілізований Mg ²⁺ (наприклад шипучі таблетки)	Висока разова доза Mg ²⁺ Частково ферментовані волокна (геміцелюлоза) Неферментовані волокна (целюлоза, лігнін) Довголанцюгові тригліцидериди? Фітат Оксалат Фармакологічні дози кальцію, фосфору, заліза, міді, марганцю, цинку Форми з повільним вивільненням?

целіакія, запальні захворювання кишечнику, синдром короткої кишки, синдром мальабсорбції [21–23], тому для запобігання або лікування дефіциту магнію рекомендується дієта, збагачена магнієм, і ретельне вживання харчових добавок з магнієм.

Вплив ендогенних факторів

Гомеостаз і Mg²⁺-статус. Нирки є основним органом, який регулює гомеостаз магнію [24]. Близько 2400 мг магнію фільтрується через клубочки, а 15–20% відфільтрованого магнію реабсорбується в проксимальному звивистому канальці. Близько 65% реабсорбується в петлі Генле шляхом активного транспорту, і близько 10% — в дистальному звивистому канальці [11]. Таким чином, лише близько 5% відфільтрованого магнію виводиться за нормальні умови. Надмірна кількість магнію майже повністю виділяється нирками, що також відмічають при гіпермагніємії. Отже, вживання добавок магнію зазвичай збільшує його ниркову екскрецію різною мірою, залежно від абсорбованої кількості.

Вік. Зростання віку негативно впливає на ефективність засвоєння мікронутрієнтів, в тому числі магнію, у ШКТ [25]. В експериментальному дослідженні встановлено зниження кишкового всмоктування ²⁵Mg²⁺ до 45% у старих тварин порівняно з молодими та дорослими, які поглинали 56% [26]. Дослідження на людях виявило значну зворотну залежність між поглинанням ²⁸Mg²⁺ з мінеральною водою та віком [27].

На поглинання магнію можуть впливати такі фізіологічні фактори, як вік та харчові компоненти їжі.

Вплив екзогенних факторів

У дослідженнях на людях повідомляли про широкий діапазон показників поглинання магнію (10–75%) [28]. Вважають, що відносне поглинання магнію обернено пропорційне вживаній дозі, тобто кількість магнію у ШКТ є основним фактором, що контролює кількість магнію, який всмоктується. Так, показано, що у людей відносний рівень поглинання магнію при добовій дозі 36 мг становив 65%, тоді як лише 11% всмок-

тутвалося при добовій дозі 973 мг, очевидно, через більше обмеження кишкової проникності для магнію. Однак абсолютноне поглинання зростало зі збільшенням споживання [29].

Поглинання магнію зворотно пропорційне споживаній дозі. Невисока добова доза (36 мг) засвоювалася на 65%, тоді як значно вища (973 мг) — лише на 11%. Це поє'язано з дуже обмеженими можливостями кишечнику до всмоктування іонів Mg^{2+} та прискоренням кишкового транзиту при вживанні в дуже високих дозах.

Крім того, в декількох дослідженнях на людях виявлено вищу біодоступність магнію, коли певну його кількість розподіляли протягом дня, а не споживали за один прийом [28–32]. Так, у дослідженні за участю дорослих показано, що верхній діапазон поглинання магнію отриманий для найменшої його споживаної кількості [31]. Подібним чином у дослідженні з немовлятами поглинання магнію було збільшено при розподіленому вживанні порівняно з одноразовим (64,0 і 54,3% відповідно) [30]. У перехресному дослідженні визначено, що регулярне споживання мінеральної води, збагаченої магнієм, протягом дня є ефективним способом підвищити його біодоступність порівняно з одноразовим вживанням [28]. Цей ефект, швидше за все, можна пояснити поглинанням низької кількості магнію через канали TRPM6 [33, 34].

Відносна біодоступність магнію вища при вживанні кількох низьких доз протягом дня порівняно з одноразовим вживанням у великій кількості.

Складіжі. Магній зазвичай вживають як частину комплексного харчування, в тому числі як дієтичну добавку.

Встановлено, що біодоступність магнію з мінеральної води підвищується при її вживанні під час їди, можливо, через повільніший час проходження через ШКТ або наявність інших компонентів їжі [28]. Повільніший час проходження може привести до збільшення впливу магнію на клітини слизової оболонки кишечнику і, отже, до більш високого загального всмоктування.

Біодоступність магнію з ультрафільтрованого козячого молока, ферментованого пробіотиком *Lactobacillus plantarum*, вивчали *in vitro* [35]. Найвищу біодоступність магнію виявлено в молоці, ферментованому пробіотиком, порівняно з ультрафільтрованим ферментованим молоком без пробіотиків і комерційним ферментованим молоком. Зазначено, що концентрація казеїну в процесі ультрафільтрації може підвищити біодоступність магнію.

Важливим джерелом магнію є хліб. Хоча дріжджове бродіння мінімізує несприятливий вплив фітинової кислоти на біодоступність магнію, хліб на заквасці є кращим джерелом доступного магнію [36].

Підсилювальні фактори. У дослідженнях вивчали різноманітні харчові фактори, які сприяють біодоступності магнію. Так, декілька ранніх досліджень на людях показали, що більш високе споживання білка збільшує всмоктування магнію порівняно з низьким споживанням [37–39]. Ліпіди також впливають на здатність до всмоктування магнію, у зв'язку з чим вважають, що ліпідний склад є фактором впливу. Дослідження на щурах показали, що заміна тригліцидерів із середнім ланцюгом на довголанцюгові збільшувала поглинання магнію [40, 41]. У багатьох дослідженнях вивчали вплив низько-або важкозасвоюваних вуглеводів і лактози на поглинання магнію [42–47].

Стимулювальний ефект галактоолігосахаридів і, можливо, інших важкозасвоюваних вуглеводів, на поглинання мінера-

лів може бути пов'язане з дією коротколанцюгових жирних кислот (лактат, ацетат, пропіонат, бутират) і зниженням pH у товстому кишечнику, що виникає внаслідок ферментації вуглеводів кишковими бактеріями (головним чином біфідобактеріями).

Підсилювальний ефект лактози на всмоктування магнію продемонстровано в дослідженнях на щурах [48, 49], але дослідження на людях показали неоднозначні результати.

Інгібуючі фактори. Ранні дослідження свідчать, що збільшення вмісту кальцію в раціоні значно знижувало всмоктування магнію [50, 51]. Такий самий ефект виявлено при надмірному рівні фосфору, заліза, міді, марганцю і цинку [52, 53]. Однак у цих дослідженнях використовували нефізіологічні дози мінералів. Коли ці речовини споживали в межах фізіологічного діапазону, наприклад у звичайній дієті, інгібуючого ефекту не зафіксовано [54].

Встановлено, що щавлева кислота, яка міститься у великій кількості в рослинах родин шпинатні і капустяні, погіршує засвоєння магнію [55]. Спряженя основа щавлевої кислоти, оксалат, є хелатуючим агентом для катіонів металів і, таким чином, впливає на його біодоступність у ШКТ.

Також, як зазначено вище, фітинова кислота, що у великій кількості міститься в зернових продуктах, таких як висівки та цільнозерновий хліб, дозозалежно знижує біодоступність магнію [56].

Тип солі магнію. Дослідження на людях, в яких порівнювали біодоступність різних солей магнію, показали неоднозначні результати. У деяких з них не виявили суттєвих відмінностей між різними солями магнію, в інших спостерігали дещо кращу біодоступність органічних солей [57–64]. Однак результати різних досліджень не можна порівнювати, оскільки дизайн досліджень, в яких вивчали відмінності в солях магнію, був неоднорідним, крім того, багато з цих досліджень мали методологічні недоліки.

Властивості застосуваної форми. У рандомізованому контролюваному перехресному дослідженні показано, що поглинання магнію з одноразової дози мінеральної води із зіставним значенням pH подібне до такого з лікарського препарату оксиду магнію [65]. Повна іонізація магнію в мінеральній воді та його споживання в розбавленому вигляді можуть пояснити його хорошу засвоюваність з мінеральних вод [66, 67]. Крім того, магній у воді у вигляді гідратованих іонів може легше засвоюватися, ніж із їжі [68, 69]. Також відзначали кращу біодоступність магнію з шипучих таблеток з оксидом магнію, ніж з капсул з оксидом магнію. Результати свідчать, що попри однакову кількість магнію в кожному препараті його виведення при застосуванні у формі шипучих таблеток вдвічі більше, ніж при застосуванні капсул. Ймовірно, розчинення таблетки у воді перед прийомом зумовлює іонізацію магнію, що є важливою передумовою для його всмоктування [61, 63].

У рандомізованому перехресному дослідженні, в якому порівнювали біодоступність розчину хлориду магнію і таблеток хлориду магнію з повільним вивільненням, суттєвих відмінностей між застосовуваними формами не виявили [70]. В іншому дослідженні показано, що застосування препаратів магнію повільного вивільнення (таких як капсули, стійкі до дії шлункового соку) впливає на його біодоступність. Так, продемонстровано, що поглинання магнію при застосуванні у формі кишково-розвинних таблеток на 67% нижче, ніж при застосуванні желатинових капсул, що свідчить про те, що кишково-розвинна оболонка може погіршити біодоступність магнію [29].

Редакційна інформація

Важливість магнію та калію для здоров'я серцево-судинної системи

Іони магнію і калію життєво важливі для функціонування серцево-судинної системи. Співвідношення їх поза- і внутрішньоклітинної концентрації впливає на скоротливу здатність міокарда. Встановлено, що тривалий дефіцит калію і магнію може призводити до підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема артеріальної гіпертензії, атеросклеротичного ураження коронарних судин, порушень ритму серця, патології міокарда. Так, дослідження показали, що низький рівень калію може привести до ущільнення і кальцифікації артерій [71]. Національні інститути охорони здоров'я (National Institutes of Health), США, повідомляють, що збільшення споживання калію сприяливо впливає на серце, включаючи зниження ризику розвитку ССЗ, інсульту та артеріальної гіпертензії [72]. За даними метааналізу, існує статистично значущий нелінійний зворотний зв'язок між споживанням магнію з їжею і загальним ризиком розвитку ССЗ [73]. Низька концентрація магнію в сироватці крові асоційована з підвищеним ризиком серцево-судинних подій, що підтверджує його потенційну роль в профілактиці ССЗ.

У дослідженні Framingham Offspring Study вивчали взаємоз'язок між споживанням натрію, калію, магнію й кальцію та ризиком ССЗ, а також комбіновані ефекти цих мінералів. Аналіз включав 2362 учасників віком 30–64 роки, які на початку дослідження не мали ССЗ. Встановлено, що споживання калію в дозі ≥ 3000 проти < 2500 мг на добу асоціювалося зі зниженням ризику розвитку ССЗ на 25%, а споживання магнію в дозі ≥ 320 проти < 240 мг на добу сприяло зниженню ризику на 34%. Ці результати підкреслюють важливість вживання калію та магнію для здоров'я серцево-судинної системи [74].

Споживання калію та магнію знижує ризик ССЗ. Кожен окремо, магній і калій, відіграють ключову унікальну роль, проте переваги для здоров'я серця неможливо переоцінити, коли вони «працюють» разом.

У якості додаткової терапії при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) та порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), а також як доповнення до дієти з метою підвищення рівнів магнію і калію в організмі можна рекомендувати препарат Панангін форте (ВАТ «Гедеон Ріхтер»), який містить ці природні макроелементи. У складі 1 таблетки Панангін форте — 280 мг магнію аспарагінату і 316 мг калію аспарагінату. Добова доза препарату відповідає 70,8 мг магнію (22,8% мінімальної добової норми) та 217,2 мг калію (8,7% мінімальної добової норми). Слід зазначити, що аспарагінова кислота має виражену здатність підвищувати проникність мембрани для іонів калію та магнію, бере активну участь у синтезі АТФ та виявляє адаптогенний ефект.

Зручний прийом препарату по 1 таблетці 3 рази на добу забезпечує організм необхідною добовою дозою зазначених макроелементів. До того ж саме такий режим гарантує кращу біодоступність іонів K^+ та Mg^{2+} , ніж застосування 1–2 рази на добу.

Поєднання у складі Панангін форте найважливіших макроелементів, які відіграють ключову роль у регуляції роботи серцево-судинної системи, зручність застосування препарату забезпечують високу прихильність до лікування і дозволяють покращити результатами основної терапії у пацієнтів із ССЗ.

Список використаної літератури

- Ayuk J., Gittoes N.J. (2014) Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. Ann. Clin. Biochem., 51: 179–188.
- Whang R., Hampton E.M., Whang D.D. (1994) Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. Ann. Pharmacother., 28: 220–226.
- Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H. et al. (2000) Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem., 294: 1–26.
- Topf J.M., Murray P.T. (2003) Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev. Endocr. Metab. Disord., 4: 195–206.
- Konrad M., Schlingmann K.P., Gudermann T. (2004) Insights into the molecular nature of magnesiumhomeostasis. Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 286: F599–F605.
- O'Dell B.L., Sunde R.A. (1997) Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements. Boca Raton: CRC Press.
- Assadi F. (2010) Hypomagnesemia: An evidence-based approach to clinical cases. Iran. J. Kidney Dis., 4: 13–19.
- Dimke H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. (2011) Molecular basis of epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} transport: Insights from the TRP channel family. J. Physiol., 589: 1535–1542.
- Institute of Medicine (U.S.) (1997) Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, D.C.: National Academy Press.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. EFSA J., 13: 4186.
- Rude R.K. (1998) Magnesium deficiency: A cause of heterogeneous disease in humans. J. Bone Miner. Res., 13: 749–758.
- Yamazaki D., Funato Y., Miura J. et al. (2013) Basolateral Mg^{2+} extrusion via CNNM4 mediates transcellular Mg^{2+} transport across epithelia: a mouse model. PLoS Genet., 9: e1003983.
- De Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. (2015) Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiol. Rev., 95: 1–46.
- Hardwick L.L., Jones M.R., Brautbar N., Lee D.B. (1990) Site and mechanism of intestinal magnesium absorption. Miner. Electrolyte Metab., 16: 174–180.
- Hardwick L.L., Jones M.R., Buddington R.K. et al. (1990) Comparison of calcium and magnesium absorption: In vivo and in vitro studies. Am. J. Physiol., 259: G720–G726.
- Schweigel M., Martens H. (2000) Magnesium transport in the gastrointestinal tract. Front. Biosci. J. Virtual. Libr., 5: D666–D677.
- Graham L.A., Caesar J.J., Burgen A.S. (1960) Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man. Metabolism, 9: 646–659.
- Quamme G.A. (2008) Recent developments in intestinal magnesium absorption. Curr. Opin. Gastroenterol., 24: 230–235.
- Vormann J. (2003) Magnesium: Nutrition and metabolism. Mol. Aspects Med., 24: 27–37.
- Benech H., Pruvost A., Batel A. et al. (1998) Use of the stable isotopes technique to evaluate the bioavailability of a pharmaceutical form of magnesium in man. Pharm. Res., 15: 347–351.
- Caruso R., Pallone F., Stasi E. et al. (2013) Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. Ann. Med., 45: 522–531.
- Kruis W., Phuong Nguyen G. (2016) Iron deficiency, zinc, magnesium, vitamin deficiencies in Crohn's disease: Substitute or not? Dig. Dis., 34: 105–111.
- Braga C.B., Ferreira I.M., Marchini J.S., Cunha S.F. (2015) Copper and magnesium deficiencies in patients with short bowel syndrome receiving parenteral nutrition or oral feeding. Arq. Gastroenterol., 52: 94–99.
- Quamme G.A., Dirks J.H. (1986) The physiology of renal magnesium handling. Renal Physiol., 9: 257–269.

25. Saltzman J.R., Russell R.M. (1998) The aging gut. Nutritional issues. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 27: 309–324.
26. Coudray C., Feillet-Coudray C., Rambeau M. et al. (2006) The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: A stable isotope study. *J. Trace Elem. Med. Biol. Organ Soc. Miner. Trace Elem. GMS* 20: 73–81.
27. Verhas M., De La Gueronniere V., Grognet J.M. et al. (2002) Magnesium bioavailability from mineral water. A study in adult men. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 56: 442.
28. Sabatier M., Grandvilemin A., Kastenmayer P. et al. (2011) Influence of the consumption pattern of magnesium from magnesium-rich mineral water on magnesium bioavailability. *Br. J. Nutr.*, 106: 331–334.
29. Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. (1991) Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J. Clin. Invest.*, 88: 396–402.
30. Schuette S.A., Ziegler E.E., Nelson S.E., Janghorbani M. (1990) Feasibility of using the stable isotope ^{25}Mg to study Mg metabolism in infants. *Pediatr. Res.*, 27: 36–40.
31. Lönnedal B. (1995) Magnesium nutrition of infants. *Magnes. Res.*, 8: 99–105.
32. Holloway L., Moynihan S., Abrams S.A. et al. (2007) Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br. J. Nutr.*, 97: 365.
33. Ekmekcioglu C., Ekmekcioglu A., Marktl W. (2000) Magnesium transport from aqueous solutions across Caco-2 cells — an experimental model for intestinal bioavailability studies. Physiological considerations and recommendations. *Magnes. Res.*, 13: 93–102.
34. Schlingmann K.P., Waldegg S., Konrad M. et al. (2007) TRPM6 and TRPM7 — Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, 1772(8): 813–821.
35. Bergillos-Meca T., Cabrera-Vique C., Artacho R. et al. (2015) Does *Lactobacillus plantarum* or ultrafiltration process improve Ca, Mg, Zn and P bioavailability from fermented goats' milk? *Food Chem.*, 187: 314–321.
36. Lopez H.W., Leenhardt F., Remesy C. (2004) New data on the bioavailability of bread magnesium. *Magnes. Res.*, 17: 335–340.
37. McCance R.A., Widdowson E.M., Lehmann H. (1942) The effect of protein intake on the absorption of calcium and magnesium. *Biochem. J.*, 36: 686–691.
38. Schwartz R., Woodcock N.A., Blakely J.D., MacKellar I. (1973) Metabolic responses of adolescent boys to two levels of dietary magnesium and protein. II. Effect of magnesium and protein level on calcium balance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 26: 519–523.
39. Hunt S.M., Schofield F.A. (1969) Magnesium balance and protein intake level in adult human female. *Am. J. Clin. Nutr.*, 22: 367–373.
40. Lopez H.W., Levrat-Verny M.-A., Coudray C. et al. (2001) Class 2 resistant starches lower plasma and liver lipids and improve mineral retention in rats. *J. Nutr.*, 131: 1283–1289.
41. Vaquero M.P., Sarria B. (2005) Long-chain fatty acid supplemented infant formula does not influence calcium and magnesium bioavailability in weanling rats. *J. Sci. Food Agric.*, 85(8): 1292–1298.
42. Coudray C., Rambeau M., Feillet-Coudray C. et al. (2005) Dietary inulin intake and age can significantly affect intestinal absorption of calcium and magnesium in rats: A stable isotope approach. *Nutr. J.*, 4: 29.
43. Demigné C., Levrat M.-A., Rémy C. (1989) Effects of feeding fermentable carbohydrates on the cecal concentrations of minerals and their fluxes between the cecum and blood plasma in the rat. *J. Nutr.*, 119: 1625–1630.
44. Younes H., Coudray C., Bellanger J. et al. (2001) Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *Br. J. Nutr.*, 86: 479–485.
45. Schulz A.G., Van Amelsvoort J.M., Beynen A.C. (1993) Dietary native resistant starch but not retrograded resistant starch raises magnesium and calcium absorption in rats. *J. Nutr.*, 123: 1724–1731.
46. Chonan O., Takahashi R., Watanuki M. (2001) Role of activity of gastrointestinal microflora in absorption of calcium and magnesium in rats fed beta-1-4 linked galactooligosaccharides. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65: 1872–1875.
47. Weaver C.M., Martin B.R., Nakatsu C.H. et al. (2011) Galactooligosaccharides improve mineral absorption and bone properties in growing rats through gut fermentation. *J. Agric. Food Chem.*, 59: 6501–6510.
48. Heijnen A.M., Brink E.J., Lemmens A.G., Beynen A.C. (1993) Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. *Br. J. Nutr.*, 70: 747.
49. Yanahira S., Morita M., Aoe S. et al. (1997) Effects of lactitoligosaccharides on calcium and magnesium absorption in rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 43: 123–132.
50. Clarkson E.M., Warren R.L., McDonald S.J., De Wardener H.E. (1967) The effect of a high intake of calcium on magnesium metabolism in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin. Sci.*, 32: 11–18.
51. Norman D.A., Fordtran J.S., Brinkley L.J. et al. (1981) Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium: Changes in calcium and magnesium absorption and pathogenetic role of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxy vitamin D. *J. Clin. Invest.*, 67: 1599.
52. De H., Basu K. (1949) Mutual influence of minerals in metabolism. *Indian J. Med. Res.*, 37: 213–231.
53. Spencer H., Norris C., Williams D. (1994) Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man. *J. Am. Coll. Nutr.*, 13: 479–484.
54. Bohn T. (2008) Dietary factors influencing magnesium absorption in humans. *Curr. Nutr. Food Sci.*, 4: 53–72.
55. Bohn T., Davidsson L., Walczyk T., Hurrell R.F. (2004) Fractional magnesium absorption is significantly lower in human subjects from a meal served with an oxalate-rich vegetable, spinach, as compared with a meal served with kale, a vegetable with a low oxalate content. *Br. J. Nutr.*, 91: 601.
56. Bohn T., Davidsson L., Walczyk T., Hurrell R.F. (2004) Phytic acid added to white-wheat bread inhibits fractional apparent magnesium absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79: 418–423.
57. Bøhmer T., Røseth A., Holm H. et al. (1990) Bioavailability of oral magnesium supplementation in female students evaluated from elimination of magnesium in 24-hour urine. *Magnes. Trace Elem.*, 9: 272–278.
58. Altura B.T., Wilimzig C., Trnovec T. et al. (1994) Comparative effects of a Mg enriched diet and different orally administered magnesium oxide preparations on ionized Mg, Mg metabolism and electrolytes in serum of human volunteers. *J. Am. Coll. Nutr.*, 13: 447–454.
59. Koenig K., Padalino P., Alexandrides G., Pak C.Y. (1991) Bioavailability of potassium and magnesium, and citraturic response from potassium-magnesium citrate. *J. Urol.*, 145: 330–334.
60. Lindberg J.S., Zobitz M.M., Poindexter J.R., Pak C.Y. (1990) Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J. Am. Coll. Nutr.*, 9: 48–55.
61. Walker A.F., Marakis G., Christie S., Byng M. (2003) Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes. Res.*, 16: 183–191.
62. Mühlbauer B., Schwenk M., Coram W.M. et al. (1991) Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: Bioavailability in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40: 437–438.
63. Firoz M., Gruber M. (2001) Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes. Res.*, 14: 257–262.
64. Kappeler D., Heimbeck I., Herpich C. et al. (2017) Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study. *BMC Nutr.*, 3: 7.
65. Karagüller O., Kleczka T., Vidal C. et al. (2006) Magnesium absorption from mineral waters of different magnesium content in healthy subjects. *Forsch Komplementärmedizin*.
66. Gutenbrunner C., Hildebrandt G. (1994) Handbuch der Heilwasser-Trinkkuren: Theorie und Praxis, 20 Tabellen. Sonntag.
67. Gutenbrunner C., Hildebrandt G. (1998) Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie. Springer-Verlag.
68. Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. (1998) Magnesium in drinking water and body magnesium status measured using an oral loading test. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 58: 423–428.
69. Siener R., Jähnen A., Hesse A. (2011) Bioavailability of magnesium from different pharmaceutical formulations. *Urol. Res.*, 39: 123–127.
70. White J., Massey L., Gales S.K. et al. (1992) Blood and urinary magnesium kinetics after oral magnesium supplements. *Clin. Ther.*, 14: 678–687.
71. Sun Y., Byon Ch.H., Yang Y. et al. (2017) Dietary potassium regulates vascular calcification and arterial stiffness. *JCI Insight*, 2(19): e94920. doi: 10.1172/jci.insight.94920.
72. www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/sodium/potassium-ratio-linked-cardiovascular-disease-risk.
73. Qu X., Jin F., Hao Y. et al. (2013) Magnesium and the Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*, 8(3): e57720. doi: 10.1371/journal.pone.0057720.
74. Pickering R.T., Bradlee M.L., Singer M.R., Moore L.L. (2021) Higher Intakes of Potassium and Magnesium, but Not Lower Sodium, Reduce Cardiovascular Risk in the Framingham Offspring Study. *Nutrients*, 13(1): 269. doi: 10.3390/nu13010269.



В Лінійці бренду Тева новий кардіологічний препарат

Лерканідипін-Тева 10 мг, № 28
Лерканідипін-Тева 20 мг, № 28



Якість від Тева



Вироблено в ЄС



Інформація про лікарський засіб. РП № UA/16977/01/01,
№ UA/16977/01/02.

Для професійної діяльності медичних і фармацевтичних
працівників.

Характеристики: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою,
містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг (еквівалентно 9,4 мг лерканідипіну) або лерканідипіну гідрохлориду 20 мг (еквівалентно 18,8 мг лерканідипіну).

Лікувальні властивості: селективний антагоніст кальцію з переважною дією на судини.

Найбільш частими побічними реакціями є головний
біль, запаморочення, периферичні набряки, тахікардія,
посилене серцебиття, пристливи.

Для професійної діяльності медичних/фармацевтичних
працівників.

КОНТАКТИ: ТОВ «Тева Україна», 02152, м. Київ,
просп. П. Тичини, 1-В, 9-й поверх; 0-800-502-284.
CBG-UA-01072. Термін дії матеріалу – 05.05.2024 р.

Лерканідипін у лікуванні артеріальної гіпертензії: виражений нефропротекторний ефект та високий профіль безпеки

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис»

Антагоністам кальцію належить особлива роль у терапії артеріальної гіпертензії. Так, лікування більшості пацієнтів згідно з європейськими рекомендаціями слід розпочинати із двох препаратів, і краєю комбінацію названо поєднання засобу, що діє на ренін-ангіотензинову систему, з антагоністом кальцію або діуретиком. Лерканідипін є ліпофільним антагоністом кальцію III покоління, що характеризується високою судинною селективністю. Він не викликає симпатичної активації та, на відміну від антагоністів кальцію I та II покоління, розширює як аферентну, так і еферентну клубочкові артерії, зберігаючи при цьому внутрішньоклубочковий тиск. Лерканідипін запобігає пошкодженню нирок, спричиненому ангіотензином II, демонструє противапальні, антиоксидантні та антиатерогенні властивості завдяки підвищенню біодоступності ендотеліального оксиду азоту. Ефективність лерканідипіну продемонстрована у пацієнтів з різним ступенем артеріальної гіпертензії, осіб молодого і літнього віку, а також у пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією. У пацієнтів із цукровим діабетом та порушеннями функції нирок він чинить нефропротекторну дію зі значним зменшенням вираженості мікроальбумінурії та покращенням кліренсу креатиніну. Лерканідипін добре переноситься і пов'язаний з дуже низьким рівнем розвитку побічних реакцій, зокрема набряку нижніх кінцівок, порівняно з амлодипіном і ніфедипіном.

Антагоністи кальцію (АК), які широко застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, мають таку ж ефективність, як і інші основні класи антигіпертензивних препаратів, щодо артеріального тиску (АТ), серйозних серцево-судинних подій і смертності [1]. АК знижують ризик інсульту, ніж можна очікувати для досягнутого зниження АТ [1, 2]. АК у дослідженнях з реальної практики більш ефективні, ніж блокатори β -адренорецепторів, щодо уповільнення прогресування каротидного атеросклерозу, зменшення гіпертрофії лівого шлуночка і протеїнурії [1, 3]. Останнє найбільшою мірою стосується АК III покоління, здатних впливати як на пост-, так і на прегломерулярні судини [4].

Розглянемо реальний клінічний випадок, в якому пацієнти похилого віку із високим нормальним АТ та ішемічною хворобою серця призначено амлодипін. Препарат обрано на підставі того, що АК зменшують потребу міокарда в кисні шляхом зниження опору периферичних судин і АТ, а також збільшують постачання міокарда киснем внаслідок коронарної вазодилатації. Згідно з рекомендаціями, що застосовують у ЄС та США, для зменшення вираженості симптомів у пацієнтів зі стабільною стенокардією слід призначати АК або нітрати тривалої дії, коли блокатори β -адренорецепторів протипоказані або викликають неприйнятні побічні реакції [5, 6].

Пацієнта К., 74 роки.

Звернулася зі скаргами на головний біль, набряки нижніх кінцівок після зміни лікування. 1 міс тому змінено антигіпертензивну терапію: замість амлодипіну, на фоні прийому якого з'явилися набряки нижніх кінцівок, призначено комбінацію периндоприлу з індапамідом. Кілька днів тому на фоні фізичного навантаження був напад стенокардії.

Артеріальний тиск 160/100 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень 60 уд./хв. Набряків на нижніх кінцівках не виявлено.

Діагноз: гіпертонічна хвороба, II стадія, 2-й ступінь. ХХН 2 (гіпертензивна нефропатія). Ризик дуже високий. IXC: стабільна стенокардія напруження, II ФК, СН IIA стадії з систолічною дисфункцією ЛШ. Ожиріння 1 ст.

Після обстеження рекомендовано додати до схеми лікування лерканідипіну гідрохлорид 10 мг 1 раз на добу, бажано вранці, не менше ніж за 15 хв до прийому їжі.

У пацієнтки виявлена схильність до брадикардії, тому обрано АК, який вона отримувала 2,5 року із задовільним результатом. Показанням до заміни амлодипіну на комбінацію інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та діуретика стали набряки нижніх кінцівок. Оскільки після прийому комбінованого препарату протягом 1 міс контролю АТ не досягнуто, до того ж відмічено напад стенокардії, прийнято рішення додати до схеми лікування препарат АК III покоління. Чому саме його та чи є ризик повторного розвитку побічної дії, що раніше зумовила відміну препарата того ж класу?

За даними метааналізу, набряки гомілок при прийомі АК розвивалися у 10,7% пацієнтів порівняно з 3,2% таких, що отримували препарат порівняння або плацебо [7].

АК III покоління відрізняються від своїх попередників тим, що крім артеріол також розширяють венули, при цьому знижується капілярний тиск. Це доведено в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, де периферичний набряк розвинувся у 19% учасників з групи амлодипіну та 9% — лерканідипіну [8]. Метааналіз також показав, що частота даного побічного ефекту була на 57% нижчою при застосуванні АК III покоління порівняно з представниками попередніх поколінь (відносний ризик 0,43), а частота припинення лікування, пов'язаного з набряком, — на 78% нижчою [9]. Характерною особливістю набряку стопи при цьому є те, що він не зникає з часом, а стає тяжчим при продовженні терапії [8].

Ні петлеві, ні тіазидні діуретики суттєво не впливають на набряк, викликаний АК. Проте діуретики зумовлюють значний ризик розвитку побічних ефектів у вигляді, наприклад, зневоднення, електролітних порушень, гіпотензії та падінь, особливо вразливими є особи похилого віку. Для подолання станів, спричинених діуретиками, часто

додають інші ліки, наприклад, проти гіпокаліємії та нетримання сечі — каскад вимушених призначень [10].

Тому якщо венозну недостатність діагностовано ще до початку лікування, слід рекомендувати уникати прийому АК II покоління і натомість відразу переходити до препарату наступних поколінь або інших класів, оскільки венозна недостатність, можливо, підвищує ризик розвитку АК-індукованого набряку нижніх кінцівок [11].

У квітні 2023 р. данські автори запропонували наступні заходи в порядку пріоритетності ([схема](#)).

Схема Клінічна тактика у разі викликаних амлодипіном набряків нижніх кінцівок, пріоритетність зумовлена ефективністю та загальним профілем побічних ефектів [10]

Більш пріоритетні

- Зниження дози
- Переход на лерканідипін або лацідипін



Менш пріоритетні

- Переход на препарат іншого класу
- Додавання/підвищення дози засобів, що діють на ренін-ангіотензинову систему
- Прийом амлодипіну на ніч
- Переход на верапаміл чи ділтiazем
- Немедикаментозні заходи (компресійний трикотаж, гімнастика тощо)

Наразі на ринку України із АК сучасного покоління представлений лише лерканідипін — препарат з особливим фармакологічним та клінічним профілем. Він характеризується високими судинною селективністю (не чинить негативної інотропної дії) та ліпофільністю, що забезпечує легке проникнення та значну концентрацію в подвійному шарі фосфоліпідів мембрани гладком'язових клітин, звідки він поступово вивільняється, щоб досягти кальцієвих каналів L-типу. Середній період напівлівдення становить 8–10 год, а терапевтична дія триває 24 год внаслідок високого ступеня зв'язування лерканідипіну з ліпідами клітинних мембран.

Лерканідипін відрізняється від багатьох інших дигідропіридинових АК, включаючи амлодипін, не тільки відсутністю негативного інотропного ефекту. На відміну від ніфедипіну із подовженим вивільненням, фелодипіну та амлодипіну, лерканідипін у дозах 10–20 мг не пов'язаний із підвищеннем рівня норадреналіну у крові [12, 13]. І хоча клінічно це майже не позначалося на частоті серцевих скорочень та багатьох показниках ефектив-

ності, при комбінованій терапії ці особливості може бути корисно враховувати.

На рівні нирок лерканідипін діє інакше, ніж інші дигідропіридинові АК I та II покоління, включаючи амлодипін. Останні діють переважно на кальцієві канали L-типу, викликаючи вазодилататорний ефект лише в аферентних прегломерулярних мікросудинах. На відміну від них лерканідипін розширює як аферентну, так і еферентну клупочкові артерії, при цьому внутрішньоклубочковий капілярний тиск залишається незмінним, чим забезпечується захисна дія щодо прогресування ураження нирок [14]. Вважається, що ця здатність є наслідком інгібування кальцієвих каналів як L- (прегломерулярного), так і T-типу (постгломерулярного).

Нирковий захисний ефект моно- та комбінованих препаратів лерканідипіну вивчено в кількох клінічних дослідженнях. Захист нирок зі значним зниженням мікроальбумінурії та покращенням кліренсу креатиніну продемонстровано у пацієнтів із цукровим діабетом і порушенням функції нирок, що представляє популяцію з високим ризиком пошкодження органу ([табл. 1](#)).

Під впливом лерканідипіну в ниркових судинах відмічають зниження моноцитної інфільтрації, утворення по заклітинного матриксу та фіброзу. Ці ефекти можуть бути результатом інгібування запалення тканин і покращеної біодоступності оксиду азоту [19]. Лерканідипін може чинити антиатерогенну дію, про що, окрім даних *in vivo*, свідчить статистично значуще зниження рівня холестерину в учасників клінічних випробувань [16, 17].

Антигіпертензивна ефективність лерканідипіну, оцінена за допомогою офісного та 24-годинного моніторингу АТ, статистично не відрізняється від такої в інших АК, таких як амлодипін, фелодипін, ніфедипін подовженого виведення, лацідипін та манідипін, як зазначено у двох метааналізах порівняльних досліджень [20, 21]. Лерканідипін також порівнювали з препаратами інших класів, такими як атенолол, гідрохлоротіазид, каптоприл, лозартан і кандесартан, при цьому відмічали подібну антигіпертензивну дію [19].

Зокрема, проведено міжнародне багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах [22] за участю 1000 пацієнтів з АГ 2-ї стадії, які приймали лерканідипін (10–20 мг/добу) як монотерапію або в комбінації з еналаприлом. Результати показали, що у пацієнтів, які отримували 10 мг лерканідипіну, систолічний АТ (САТ)/діастолічний АТ (ДАТ) в офісі

Таблиця 1 Клінічні дослідження впливу на нирки (у пацієнтів з нирковою недостатністю або мікроальбумінурією) лерканідипіну в монотерапії або в поєднанні з засобами, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (іАПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II — БРА); результати щодо швидкості виведення альбуміну (ШВА) [16]

Назва дослідження	Досліджувана схема лікування (на добу)	Кількість учасників та період спостереження	Результат
DIAL [15]	Лерканідипін 10/20 мг проти раміприлу 5/10 мг	277 9–12 міс	ШВА –17,4 мкг/хв у групі лерканідипіну та –19,7 — раміприлу
ZAFRA [16]	Додавання лерканідипіну 10/20 мг до іАПФ або БРА	203 6 міс	Кліренс креатиніну підвищився на 10% (p=0,019)
Лікування протеїнурії лерканідипіном та іАПФ або БРА [17]	Додавання лерканідипіну 10/20 мг до іАПФ або БРА	68 6 міс	Зменшення протеїнурії на 33% (p<0,001)
RED LEVEL [18]	Лерканідипін 10/20 мг + іАПФ проти амлодипіну 5 мг + іАПФ	35 1 рік	Альбумінурія статистично значуще зменшилася (p=0,0011) тільки у групі лерканідипіну: –329 мг/24 год через 12 міс

Таблиця 2 Результати багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих досліджень лерканідипіну у літніх пацієнтів (≥ 60 років)

Назва дослідження	Досліджувана схема лікування (на добу)	Кількість учасників та період спостереження	Результат у групі лерканідипіну	Частота побічних дій
COHORT [24]	Лерканідипін 10 мг, амлодіпін 5 мг або лацідипін 2 мг, з можливим подвоєнням та додаванням еналаприлу чи атенололу (пізніше — діуретика)	828 6 міс	Значуще зниження $-29,6/-14,5$ мм рт. ст., порівнянне	Амлодіпін — вища ($p < 0,001$) частота набряків (19%) і припинення (8,5%); лерканідипін (9 і 2,1%); лацідипін (4 і 1,4%)
ELLE [25]	Лерканідипін 5 мг, ніфедіпін 30 мг або лацідипін 2 мг, з можливістю подвоєння	324 24 тиж	$-18,3$ мм рт. ст., порівнянно з групою ніфедіпіну ($-17,7$ мм рт. ст.) та більше, ніж лацідипіну ($-16,6$ мм рт. ст.)	У групі лерканідипіну нижча (19,4%), ніж ніфедіпіну (28,4%) і лацідипіну (27,1%). Зокрема, набряк (2,8%; 10,1% та 7,5% у групах, відповідно)
AGATE [26]	Лерканідипін 10 мг/добу, у одно- чи комбінованій терапії, з можливістю подвоєння на 28-му добу	691 56 днів	$-17/9$ мм рт. ст. у групі монотерапії та $21/10$ мм рт. ст. — комбінованої	Головний біль (1,7%), запаморочення (2,0%), набряк нижніх кінцівок (3,2%) і припливи (2,3%)*

*Хорошу переносимість лерканідипіну підтверджено у 35 пацієнтів, яким довелося перервати попереднє лікування АК через набряк нижніх кінцівок.

та вдома знизився на $11,0/10,4$ мм рт. ст. і $8,8/4,6$ мм рт. ст. відповідно. Значення, отримані при дозі 20 мг лерканідипіну, становили $-13,0/-13,0$ мм рт. ст. і $-7,7/-5,5$ мм рт. ст. відповідно.

У пацієнтів із легкою та помірною або ізольованою систолічною АГ [23] лерканідипін значно знизив індекс аугментації, а також центральний САТ і пульсовий тиск.

У пацієнтів літнього віку з легкою та помірною АГ антигіпертензивну ефективність лерканідипіну оцінювали в трьох багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих (табл. 2), а також в інших дослідженнях та оглядах.

Антигіпертензивна ефективність лерканідипіну не залежить від індексу маси тіла або надмірного вмісту жиру в організмі, як свідчать результати дослідження LERZAMIG [27]. У пацієнтів з тяжким ожирінням у групі лікування лерканідипіном/еналаприлом антигіпертензивні ефекти пов'язані зі значно менш вираженою тахікардією та симпатичною активацією, ніж у групі фелодіпіну/еналаприлу [28].

У багатоцентровому обсерваційному відкритому дослідженні LAURA [29] у реальних умовах ефективність лерканідипіну оцінено у 3175 пацієнтів з АГ та супутніми факторами ризику серцево-судинних захворювань, таких як дисліпідемія, куріння, сімейний анамнез серцево-судинних захворювань, пошкодження органів-мішеней. Через 6 міс лікування лерканідипіном АТ значно знизився на $18,5/13,8$; $23/15,2$; $24,4/16,1$ та $27,4/17,4$ мм рт. ст. у пацієнтів із середнім, високим і дуже високим ризиком відповідно. Рівень контролю АТ досягнутий у 55% пацієнтів, які отримували препарат у дозі 10 мг/добу, і у 82% — 20 мг/добу.

Навіть якщо частота побічних реакцій різна в різних дослідженнях, загалом 11,5–11,8% пацієнтів повідом-

или про побічні реакції [19]. У дослідженні ELYPSE [30], яке включало 9000 пацієнтів, побічні ефекти зареєстровані у 6,5% пацієнтів. Дуже мала частка (1–2%) припинила лікування лерканідипіном через побічні реакції за результатами дослідження IV фази [31].

Слід мати на увазі, що одночасне застосування лерканідипіну з метопрололом, блокатором β -адренорецепторів, який виводиться переважно через печінку, призводить до зниження біодоступності лерканідипіну на 50%, тому може бути потрібна корекція дози препарату, тоді як біодоступність метопрололу не змінюється. Зменшення печінкового кровотоку спричиняється й іншими блокаторами β -адренорецепторів, що може потребувати корекції дози лерканідипіну. Оскільки лерканідипін є помірним інгібітором CYP 3A4, при одночасному прийомі, наприклад, зі статинами, концентрація у крові останніх може підвищуватися, що, швидше за все, не матиме клінічного ефекту. Взаємодії можна позбутися, якщо лерканідипін призначати зранку, а статин увечері. Підбір дози повинен бути поступовим, оскільки максимальна антигіпертензивна дія розвивається після 2 тиж лікування. Всмоктування лерканідипіну посилюється при прийомі їжі з високим вмістом жиру, тому його рекомендують приймати не менше ніж за 15 хв до їди.

Завершуючи, слід зазначити, що лерканідипін може допомогти лікарям краще адаптувати лікування відповідно до потреб пацієнтів і терапевтичної відповіді.

□

Підготовлено за підтримки ТОВ «Тева Україна».
Інформація є професійною точкою зору редакції. Сторони підтверджують відсутність конфлікту інтересів.
Список використаної літератури — www.umj.com.ua

Застосування блокаторів β-адренорецепторів при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Masarone D., Martucci M.L., Errigo V., Pacileo G. (2021) The Use of β-Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. J. Cardiovasc. Dev. Dis., 8: 101. doi: 10.3390/jcdd8090101.

Вступ

Серцева недостатність (СН) — одне з провідних серцево-судинних захворювань, яке уражує близько 26 млн осіб у всьому світі [1, 2]. За останні 30 років розуміння патофізіології цього клінічного синдрому значно розширилося, завдяки чому стало можливим застосування препаратів, які здатні значно покращити прогноз таких пацієнтів, — так звані хворобомодифікуючі препарати [3–5].

Серед них блокатори β-адренорецепторів визначені міжнародними рекомендаціями як наріжний камінь терапії пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (СНзНФВ) [6–8]. Показано, що оптимальне застосування блокаторів β-адренорецепторів зменшує вираженість симптомів, кількість госпіталізацій, викликає зворотне ремоделювання ЛШ і підвищує виживаність пацієнтів із СНзНФВ [9, 10]. Незважаючи на доведену користь блокаторів β-адренорецепторів при хронічній СН, часто їх недостатньо застосовують у сучасній клінічній практиці [11, 12]. Існує багато добре написаних відгуків про застосування блокаторів β-адренорецепторів при СНзНФВ, однак у них лише частково аналізуються клінічні аспекти цього питання. Щоб забезпечити належне поширення знань про правильное застосування блокаторів β-адренорецепторів, у цій публікації проаналізовано обґрунтовані наукові докази щодо застосування препаратів зазначеного класу у пацієнтів із СНзНФВ із супутніми захворюваннями та без них, а також надано практичні поради для клінічних кардіологів щодо їх застосування в лікуванні пацієнтів.

Застосування блокаторів β-адренорецепторів у пацієнтів із СНзНФВ: патофізіологія та клінічна фармакологія

Після ураження міокарда — гострого (інфаркт міокарда, міокардит) чи хронічного (arterіальна гіпертензія (АГ), недостатність мітрального клапана), яке призводить до дисфункциї ЛШ, — ренін-ангіотензин-альдостеронова та симпатична нервова системи гіперактивовані [13, 14]. Про стійку активацію симпатичної нервової системи у пацієнтів із СНзНФВ свідчать підвищення рівня адреналіну та норадреналіну в плазмі крові і викиду останнього із симпатичних нервових закінчень у кровотік [15, 16]. Підвищена вівільнення катехоламінів призводить до хронічної та стійкої стимуляції β-рецепторів міокарда з наступною дисфункциєю та шкідливими наслідками щодо розвитку СН [17, 18].

Дисфункция серцевих β-рецепторів при із СНзНФВ характеризується зниженням щільності β₁-рецепторів і від'єднанням β₁- і β₂-рецепторів від мембраних білків G, що призводить до їх функціональної десенситизації [19]. Цей механізм опосередковується підвищеною активністю G-протеїнів зв'язувальної рецепторної кінази 2, що призводить до зниження щільності та реактивності серцевих рецепторів із подальшим зниженням інотропного резерву серця [20, 21]. Крім того, катехоламіни самі по собі є кардіотоксичними, викликаючи пошкодження міокарда (табл. 1) [22, 23].

Таблиця 1 Механізми кардіотоксичності катехоламінів

Тип механізму
Дисбаланс між постачанням та потребою міокарда в кисні
Перевантаження кальцієм з подальшим фосфорилюванням множинних Ca ²⁺ -цикліческих білків
Збільшення вираженості оксидативного стресу через підвищене утворення амінохромів
Спазм коронарних судин
Виснаження запасів енергії
Підвищення мітохондріальної проникності

Клінічними наслідками цих процесів є зниження систолічної функції та ФВ ЛШ, прискорення процесу ремоделювання ЛШ та розвиток життєзагрозливих шлуночкових аритмій [24].

Тривала терапія блокаторами β-адренорецепторів зумовлює прямий антагонізм кардіотоксичних ефектів катехоламінів, підвищення регуляції β-рецепторів міокарда з відновленням їх функції, підвищення інотропного резерву серця, пригнічення підвищених кардіотоксичних нейрогормональних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронової, ендотелінової) та подовження діастолічної фази з покращанням коронарного кровотоку [25–27].

Усе це сприяє поліпшенню структури і функції ЛШ (зворотне ремоделювання). Інші корисні ефекти у пацієнтів із СНзНФВ включають зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску, зменшення тягаря передсердників і шлуночкових аритмій та антишемічні ефекти [28–30]. Крім того, блокатори β-адренорецепторів поліпшують скрочувальну здатність життєздатного, але нескоротливого міокарда у пацієнтів з ішемічною (гібернацією міокарда) та неішемічною (оглушення міокарда) СНзНФВ [31, 32].

Блокатори β-адренорецепторів класифікують так:

- неселективні, з однаковою активністю щодо β₁- і β₂-адренорецепторів (жоден з препаратів цього класу не показаний при СНзНФВ);

- β_1 -селективні, з більшою спорідненістю з β -адренорецепторами (метопролол, бісопролол, небіволол), призначення яких бажане пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та легкою бронхіальною астмою (БА) (небіволол також сприяє вивільненню оксиду азоту і бажаний для пацієнтів із АГ);
- блокатори β -адренорецепторів з додатковим антагонізмом до α -адренорецепторів і подальшою периферичною вазодилатацією (карведилол), бажані для пацієнтів із АГ або підтвердженим підвищеним периферичним судинним опором [33].

Блокатори β -адренорецепторів також можуть поділятися на ліпофільні та гідрофільні. Ліпофільні препарати піддаються швидкому всмоктуванню в шлунково-кишковому тракті та екстенсивному метаболізму в печінці, що призводить до низької біодоступності та швидкого виведення. Гідрофільні препарати мають довший період напіввиведення, але можуть накопичуватися за наявності ниркової недостатності. Усі блокатори β -адренорецепторів, схвалені для пацієнтів із СНзНФВ, є ліпофільними, отже, не потребують корекції у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Однак пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю (>10 балів за шкалою Чайлда — П'ю) потребують корекції дози та повільного її титрування.

Докази, що підтверджують доцільність застосування блокаторів β -адренорецепторів при СНзНФВ

Активація симпатичної нервової системи є одним зі значущих патофізіологічних відхилень у пацієнтів із СНзНФВ. З 1970-х років відомо, що у цих пацієнтів відмічають вищі рівні норадреналіну в плазмі крові і що прогноз напряму пов'язаний з рівнем катехоламінів у плазмі крові. Однак перше багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження (РКД) проведено лише на початку 1990-х років, і карведилол схвалений для лікування при СНзНФВ лише в 1997 р. Причинами такого повільного прийняття рішення щодо терапії блокаторами β -адренорецепторів при СНзНФВ були минущий негативний інотропний ефект блокади β -адренорецепторів і подальший ризик декомпенсації у пацієнтів із цією патологією.

Таблиця 2 РКД, в яких вивчали ефекти блокаторів β -адренорецепторів при СНзНФВ

Дослідження	Рік	Тип блокатора β -адренорецепторів	Кількість пацієнтів	Критерії включення	Вплив на смертність
CIBIS	1994	Бісопролол	641	ФВ ЛШ <40%, III–IV клас за NYHA	Не виявлено значної різниці в смертності між двома групами
MERIT HF	1999	Метопролол	3991	ФВ ЛШ <40%, II–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 34%
CIBIS II	1999	Бісопролол	2647	ФВ ЛШ <35%, III–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 34%
CAPRICORN	2001	Карведилол	1959	Попередній гострий інфаркт міокарда, ФВ ЛШ <40%	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 23%
COPERNICUS	2001	Карvedилол	2289	ФВ ЛШ <25%, III–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 31%
COMET	2003	Метопролол проти карведилолу	2309	ФВ ЛШ <35%, II–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 17% у групі карведилолу
SENIORS	2005	Небіволол	2128	ФВ ЛШ <35%, II–IV клас за NYHA, вік \geq 70 років	Не виявлено значної різниці в смертності між двома групами

Тут і далі: NYHA (New York Health Association) — Нью-Йоркська асоціація серця.

Сприятливий результат випробування карведилолу привів до сплеску досліджень впливу блокади β -адренорецепторів при СНзНФВ, включаючи кілька РКД, що мають основоположне значення (табл. 2).

Метопролол

У дослідженні «Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy» (MDC) взяли участь 383 пацієнти з ідіопатичною дилатативною кардіоміопатією з ФВ ЛШ <40%, які були розподілені до групи метопрололу або плацебо. У групі метопрололу досягнення первинних кінцевих точок було на 34% (95% довірчий інтервал (ДІ) –6–62%; $p=0,058$) меншим, ніж у групі плацебо [34]. Крім того, метопролол був пов'язаний зі збільшенням ФВ ЛШ (0,13 проти 0,06; $p<0,0001$) і часу виконання фізичного навантаження ($p=0,046$) від початкового рівня до 12 міс порівняно з плацебо.

У подвійному сліпому РКД «Metoprolol CR/XR Randomized Intervention Trial in Heart Failure» (MERIT-HF) метопролол порівнювали з плацебо у 3991 пацієнта з СН і ФВ ЛШ <40% [35]. Дослідження зупинено досрочно за рекомендацією незалежного комітету з безпеки, оскільки смертність від усіх причин була нижчою в групі метопрололу CR/XL, ніж у групі плацебо (відносний ризик (relative risk) — RR) 0,66; 95% ДІ 0,53–0,81; $p=0,00009$ або, з поправкою на проміжний аналіз, $p=0,0062$). У групі метопрололу CR/XL було менше випадків раптової смерті, ніж у групі плацебо (RR 0,59; 95% ДІ 0,45–0,78; $p=0,0002$) і смерті з приводу загострення СН (RR 0,51; 95% ДІ 0,33–0,79; $p=0,0023$).

Нарешті в дослідженні «Carvedilol or Metoprolol European Trial» (COMET) 3029 пацієнтів із СН з ФВ ЛШ <35%, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та діуретики, були випадковим чином розподілені на прийом або карведилолу (25 мг 2 рази на добу), або метопрололу (50 мг 2 рази на добу) [36]. Смертність від усіх причин становила 34% для карведилолу та 40% для метопрололу (відношення ризиків (hazard ratio — HR) 0,83; 95% ДІ 0,74–0,93; $p=0,0017$).

Карведилол

Дослідження «U.S. Carvedilol Heart Failure Study» включало 1094 пацієнти із СН з ФВ ЛШ <35%, з них 696 отримували карведилол (цільова доза 25–50 мг 2 рази на добу), 398 — плацебо [37]. Дослідження припинено досрочно, оскільки терапія карведилолом супроводжувалася зни-

женням ризику госпіталізації з серцево-судинних причин на 27% (19,6 проти 14,1%; $p=0,036$), а також зниженням комбінованого ризику госпіталізації або смерті на 38% (24,6 проти 15,8%; $p<0,001$).

У багатоцентровому РКД «Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction» (CAPRICORN) оцінювали вплив карведилолу на захворюваність і смертність у пацієнтів із попереднім інфарктом міокарда та ФВ ЛШ <40%. У дослідженні взяли участь 1959 пацієнтів, рандомізованих для прийому карведилолу ($n=975$) або плацебо ($n=984$). Дослідження продемонструвало зниження серцево-судинної та несерцево-судинної смертності у пацієнтів групи карведилолу (12 проти 15%; HR 0,77; 95% ДІ 0,60–0,98; $p=0,03$) [38].

У дослідженні «Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival» (COPERNICUS) 2289 пацієнтів із прогресуючою СН і ФВ ЛШ <25% рандомізовані для прийому карведилолу або плацебо. Після середнього періоду спостереження 10,4 міс смертність у групі карведилолу знизилася на 34% [39]. Карведилол також зумовив зменшення кількості днів, проведених у лікарні, з будь-якої причини — на 27% та з приводу СН — на 40%. Пацієнти в групі карведилолу почувалися краще і мали нижчу ймовірність розвитку серйозних побічних явищ, пов'язаних із СН.

Бісопролол

У дослідженні «Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I» (CIBIS-I) 641 пацієнта із СН і ФВ ЛШ <40% рандомізовано на групи бісопрололу або плацебо [40]. Різниця в смертності між групами не досягла статистичної значущості (RR 0,80; 95% ДІ 0,56–1,15; $p=0,22$), однак бісопролол значно покращував клас за NYHA ($p=0,04$).

У дослідженні «Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II» (CIBIS-II) 2647 пацієнтів із симптоматичною СН (клас III–IV за NYHA) і ФВ ЛШ <35% були випадковим чином розподілені на прийом бісопрололу або плацебо [41]. Випробування зупинено після 2-го проміжного аналізу, оскільки бісопролол показав значні переваги щодо смертності. Смертність від усіх причин була достовірно нижчою при застосуванні бісопрололу, ніж при застосуванні плацебо (11,8 проти 17,3%, HR 0,66; 95% ДІ 0,54–0,81; $p<0,0001$). Також виявили значно менше випадків раптової смерті серед пацієнтів, які отримували бісопролол, порівняно з плацебо (3,6 проти 6,3%; HR 0,56; 95% ДІ 0,39–0,80; $p=0,0011$).

Небіволол

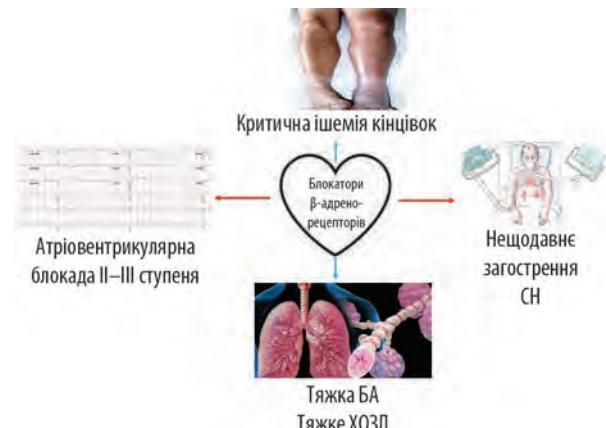
Небіволол — селективний антагоніст β_1 -адренорецепторів, який також стимулює β_3 -адренорецептори, індукуючи вироблення оксиду азоту та розширення судин. У дослідження «Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure» (SENIORS) включили >2000 пацієнтів віком >70 років із ФВ ЛШ <35% [42]. Дослідження показало значне зниження загальної кінцевої точки, а саме смертності від усіх причин і госпіталізацій, пов'язаних із СН (31,1 проти 35,3%; HR 0,86; 95% ДІ 0,74–0,99; $p=0,039$), хоча зниження смертності від усіх причин не досягло статистичної значущості.

Враховуючи ці дані, в американських і канадських настановах небіволол не включений до переліку блокаторів β -адренорецепторів, показаних для лікування пацієнтів із СНзФВ, в європейських — включений із зауваженням, що при його застосуванні у пацієнтів із СН не показано зниження смертності від серцево-судинних захворювань або від усіх причин.

Оптимізація застосування блокаторів β -адренорецепторів у пацієнтів із СНзФВ: практичний підхід

Прогностичні переваги блокаторів β -адренорецепторів при СНзФВ такі, що вони включені до «фантастичної четвірки» препаратів, які застосовують для лікування цієї категорії пацієнтів, тому їх призначення слід завжди розглядати для усіх пацієнтів із СНзФВ [43]. Щоб отримати максимальну прогностичну користь від застосування препаратів цього класу, необхідне адекватне титрування, тому слід подвоювати дозу кожні 2–3 тиж [5]. Необхідно ретельно оцінити протипоказання до їх застосування (рисунок) або фактори, що обмежують підвищення дози. У клінічній практиці основними факторами, які можуть обмежувати підвищення дози блокаторів β -адренорецепторів, є:

Рисунок Серцево-судинні (червона стрілка) та несерцево-судинні (синя стрілка) протипоказання до терапії блокаторами β -адренорецепторів



1. Периферичний застій. Блокатори β -адренорецепторів не слід призначати пацієнтам із помірною або тяжкою затримкою рідини [44]. Оскільки СНзФВ є прогресуючим захворюванням, ймовірно, що під час його перебігу у багатьох пацієнтів з'являться ознаки та симптоми, пов'язані із затримкою рідини. Початковий підхід до таких пацієнтів базується на контролі рідини, часто з підвищеним дози або додаванням другого діуретика (послідовна блокада нефрона) [45]. При наявності застійних явищ початок терапії або підвищення дози блокатора β -адренорецепторів слід відкласти до досягнення еуволемії [46]. Зазвичай припинення терапії або зниження дози блокатора β -адренорецепторів не показане при застою, якщо тільки він не пов'язаний з гіпoperфузією («холодний і вологий пацієнт»).

2. Безсимптомна артеріальна гіпотензія, що часто відмічається у пацієнтів із СНзФВ, не є протипоказанням до терапії блокаторами β -адренорецепторів [47]. Слід встановити, чи не спричинене зниження артеріального тиску неадекватним попереднім навантаженням, пов'язаним з надмірним застосуванням діуретиків або вазодилататорів [48]. У цих випадках може знадобитися знижити дозу або призупинити цю терапію.

3. Симптоматична брадикардія. Блокатори β -адренорецепторів можна застосовувати у пацієнтів із безсимптомною легкою брадикардією, особливо якщо ЧСС підвищується під час фізичного навантаження [49]. Також слід враховувати можливість лікарської взаємодії з препара-

тами, які можуть знижувати ЧСС (наприклад дигоксин, аміодарон) [50]. Враховуючи значні переваги блокаторів β -адренорецепторів при СНзНФВ, безсимптомна брадикардія під час терапії цим класом препаратів не є причиною для припинення лікування, а кардіостимуляцію слід розглядати в індивідуальному порядку [51].

Застосування блокаторів β -адренорецепторів у пацієнтів із СН та супутніми захворюваннями: практичний підхід

Супутня патологія дуже пошиrena у пацієнтів із СНзНФВ, що значною мірою впливає на прогресування захворювання та довгостроковий прогноз [52]. Останні дані свідчать, що у пацієнтів із СНзНФВ і багатьма супутніми захворюваннями блокатори β -адренорецепторів здатні досягти сприятливих прогностичних ефектів [53]. Тому оптимізація терапії блокаторами β -адренорецепторів та правильний вибір препарату, що найкраще підходить (табл. 3), надзвичайно важливі для цієї специфічної підгрупи пацієнтів.

Таблиця 3 Вибір блокаторів β -адренорецепторів відповідно до клінічного сценарію

Клінічний сценарій	Блокатор β -адренорецепторів
АГ	Карведилол, небіволол
БА і ХОЗЛ	Бісопролол, небіволол
ЦД	Карведилол, бісопролол
ФП	Метопролол, бісопролол
Захворювання периферичних артерій	Карведилол, небіволол
Гіперолістеринемія	Карведилол
Гіпертиреоз	Метопролол

Тут і далі: ЦД — цукровий діабет; ФП — фібріляція передсердь.

БА і ХОЗЛ

У близько 30% пацієнтів із СНзНФВ відмічають супутні респіраторні захворювання, такі як БА або ХОЗЛ [54]. Наявність цих станів не повинна обмежувати застосування блокаторів β -адренорецепторів, але її слід враховувати при виборі препарату. ХОЗЛ негативно впливає на прогноз пацієнтів із СНзНФВ, в основному щодо повторних госпіталізацій, як через швидке порушення гемодинамічного балансу внаслідок загострень ХОЗЛ, так і через недостатнє застосування блокаторів β -адренорецепторів у цих пацієнтів [55, 56]. Прогностичне значення призначення блокатора β -адренорецепторів не залежить від наявності ХОЗЛ на вихідному етапі, і досягнення максимальної переносимої дози також має значне прогностичне значення в цьому контексті [57]. Крім того, β_1 -селективні препарати (бісопролол, метопролол, небіволол) більш бажані для пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки не впливають на клінічні ефекти агоністів β -адренорецепторів і не спричиняють збільшення вираженості респіраторних симптомів або погіршення показника ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду), порівняно з плацебо [58].

Навіть БА не є абсолютноним протипоказанням до застосування блокаторів β -адренорецепторів. У популяційному дослідженні типу «випадок — контроль» показано, що кардіоселективні блокатори β -адренорецепторів, призначенні пацієнтам із БА та СН, не пов'язані із суттєвим підвищеннем ризику помірних або тяжких загострень БА і потенційно можуть застосовуватися ширше за наявності чітких пока-

зань [59]. Крім того, мережевий метааналіз РКД свідчить, що пероральне застосування бісопрололу пов'язане з відносно нижчою частотою нападів БА, ніж у групі плацебо (RR 0,46; 95% ДІ 0,02–11,65) [60]. Таким чином, літературні дані дозволяють стверджувати, що блокатори β_1 -адренорецепторів, зокрема бісопролол, корисні та безпечні при СНзНФВ та ХОЗЛ або БА і є препаратами вибору для цих пацієнтів.

ЦД

Застосування блокаторів β -адренорецепторів у пацієнтів із СНзНФВ і ЦД історично вважалося суперечливим [61]. Основним приводом для занепокоєння є негативний вплив блокаторів β -адренорецепторів на метаболізм глюкози. Дійсно, блокатори β -адренорецепторів можуть бути пов'язані з розвитком гіперглікемії, порушуючи вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози [62]. Крім того, вони можуть маскувати опосередковані катехоламінами симптоми гіпоглікемії [63]. Аналіз 6 ключових досліджень блокаторів β -адренорецепторів за участю 3230 пацієнтів із ЦД показав значне зниження смертності у пацієнтів із (RR 0,84; 95% ДІ 0,73–0,91) та без (RR 0,72; 95% ДІ 0,65–0,79) ЦД [64]. Крім того, занепокоєння щодо погіршення глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які лікуються блокаторами β -адренорецепторів, здається безпідставним: у дослідженні за участю 125 пацієнтів із ЦД застосування карведилолу або бісопрололу не погіршувало контроль глікемії [65]. Тому не слід уникати призначення блокаторів β -адренорецепторів пацієнтам із СНзНФВ та ЦД. Перевагу слід надавати карведилолу та бісопрололу, оскільки вони не чинять негативного впливу на глікемічний профіль пацієнтів.

ФП

ФП є основною формою суправентрикулярної аритмії у пацієнтів із СНзНФВ, її поширеність коливається в межах 20–40% залежно від тяжкості захворювання [66]. Повідомляли про відсутність користі від блокаторів β -адренорецепторів щодо госпіталізації та смертності у пацієнтів із СНзНФВ та ФП (HR 0,97; 95% ДІ 0,83–1,14; p=0,73) [67]. Однак це дослідження являло собою ретроспективний метааналіз даних дещо старіших досліджень. На відміну від вищевиведеного метааналізу, субдослідження AF-CHF встановило зв'язок між лікуванням блокаторами β -адренорецепторів та зниженням смертності від усіх причин (HR 0,72; 95% ДІ 0,54–0,94; p=0,018), але не госпіталізації (HR 0,88; 95% ДІ 0,71–1,10; p=0,223), навіть у пацієнтів із ФП [68].

Ці результати, як і дані реальної практики, підтверджують прогностичну перевагу блокаторів β -адренорецепторів у всіх пацієнтів із СНзНФВ незалежно від наявності ФП. Інше важливе питання полягає в контролі частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів із СНзНФВ та ФП. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) оптимальна ЧСС у стані спокою для таких пацієнтів не визначена, але може становити 60–100 уд./хв [69]. Надмірний її контроль може бути пов'язаний зі збільшенням пауз і становити ризик, тому застосування блокаторів β -адренорецепторів у цих пацієнтів має бути спрямоване не на досягнення цільових доз, а підтримання середньої частоти шлуночкових скорочень 70–80 уд./хв, щоб уникнути прогностично несприятливих ефектів.

Захворювання периферичних артерій

Блокатори β -адренорецепторів вважаються протипоказаними пацієнтам із захворюванням периферичних артерій і супутньою переміжною кульгавістю. Зниження сер-

цевого викиду та гіпотетична блокада β_2 -адренорецепторів (залучених до розширення судин скелетних м'язів) є основними ефектами блокаторів β -адренорецепторів, що зумовлюють обережне застосування цих препаратів у пацієнтів із СНЗНФВ та супутнім захворюванням периферичних артерій [70, 71]. Однак ці патофізіологічні припущення не підтверджуються вагомими доказами, є лише спорадичні повідомлення та неконтрольовані спостереження погіршення переміжної кульгавості та вазопастичних явищ, пов'язані із застосуванням блокаторів β -адренорецепторів [72, 73]. Крім того, метааналіз Кокраунського співробітництва показав відсутність доказів того, що блокатори β -адренорецепторів негативно впливають на відстань ходьби, кровотік у літках, судинний опір або температуру шкіри в осіб із переміжною кульгавістю [74].

Тож терапію блокаторами β -адренорецепторів можна безпечно проводити у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій, у випадках тяжкої переміжної кульгавості надаючи перевагу препаратам з вазодилатаційною активністю, таким як карведилол і небіволол.

Прогалини в знаннях і невирішенні питання дослідження

Існують деякі прогалини в знаннях щодо застосування блокаторів β -адренорецепторів при СНЗНФВ. Зокрема, ниркова дисфункція відмічається принаймні в одному з 5 пацієнтів із СНЗНФВ і є важливим несприятливим прогностичним фактором. Традиційно цих пацієнтів включали з РКД, хоча накопичуються докази щодо користі застосування в них блокаторів β -адренорецепторів [75]. СНЗНФВ частіше виявляють в осіб літнього віку, але пацієнти віком >70 років брали участь лише у небагатьох дослідженнях. Можливе місце блокаторів β -адренорецепторів при СН зі збереженою ФВ залишається спірним: на сьогодні дані відповідних випробувань є суперечливими, хоча нещодавнє дослідження показало переваги такого підходу [76].

Висновок

Блокатори β -адренорецепторів є одним із 4 типів хворобомодифікуючих препаратів, які чинять найбільший вплив на довгостроковий прогноз пацієнтів із СНЗНФВ. Отже, усі міжнародні настанови рекомендують застосовувати блокатори β -адренорецепторів як терапію 1-ї лінії для пацієнтів із СНЗНФВ. Однак сьогодні їх застосовують недостатньо, головним чином через помилкове уявлення про те, що артеріальна гіпотензія та брадикардія можуть погіршити гемодинамічний статус пацієнтів із СНЗНФВ, а також через наявність супутніх захворювань, які помилково вважають абсолютними протипоказаннями до призначения препаратів цього класу. Поширення знань про блокатори β -адренорецепторів необхідне для їх більш широкого застосування у клінічній практиці і правильного титрування доз, а також вибору конкретного препарату з урахуванням індивідуального підходу до кожного пацієнта.



UA-CONC-PUB-042023-112

Довідка журналу «Український медичний часопис»

Конкор® — оригінальний бісопролол виробництва компанії «Merck Healthcare KGaA» (Німеччина), офіційним представником якої в Україні є ТОВ «АСІНО Україна».

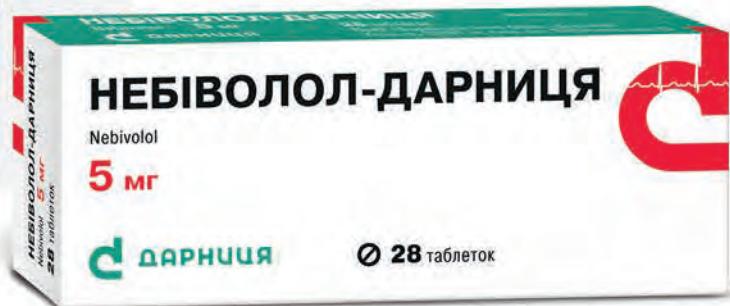
Список використаної літератури

- Savarese G, Lund L.H. (2017) Global public health burden of heart failure. *Card. Fail. Rev.*, 3: 7–11.
- Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. (2018) Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 137: e67.
- Komajda M., Böhm M., Borer J.S. et al. (2018) Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.*, 20: 1315–1322.
- McMurray J.J. (2010) Systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 362: 228–238.
- Metra M., Teerlink J.R. (2017) Heart failure. *Lancet*, 390: 1981–1995.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.*, 18: 891–975.
- Maddox T.M., Januzzi J.L.Jr., Allen L.A. et al. (2021) 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 77: 772–810.
- McDonald M., Virani S., Chan M. et al. (2021) CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can. J. Cardiol.*, 37: 531–546.
- Barrese V., Tagliafate M. (2013) New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front. Physiol.*, 4: 323.
- Lymeropoulos A., Rengo G., Koch W.J. (2013) Adrenergic nervous system in heart failure: Pathophysiology and therapy. *Circ. Res.*, 113: 739–753.
- Berthelot E., Eicher J., Salvat M. et al. (2018) Medical inertia in the optimization of heart failure treatment after discharge and its relationship to outcome. *Health Care Curr. Rev.*, 6: 2.
- Loop M.S., Van Dyke M.K., Chen L. et al. (2018) Low Utilization of Beta-Blockers Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J. Card. Fail.*, 16: 31102–31107.
- Mann D.L., Bristow M.R. (2005) Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation*, 111: 2837–2849.
- Mudd J.O., Kass D.A. (2008) Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature*, 451: 919–928.
- Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G. et al. (2009) The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54: 1747–1762.
- Armour J.A. (2004) Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 287: R262–R271.
- Brodde O.E. (1993) Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol. Ther.*, 60: 405–430.
- Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T. (2003) What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ. Res.*, 93: 896–906.
- Lohse M.J., Engelhardt S., Danner S., Böhm M. (1996) Mechanisms of beta-adrenergic receptor desensitization: From molecular biology to heart failure. *Basic Res. Cardiol.*, 91: 29–34.
- Brodde O.E., Hillemann S., Kunde K. et al. (1992) Receptor systems affecting force of contraction in the human heart and their alterations in chronic heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 11: S164–S174.
- Bristow M.R., Hershberger R.E., Port J.D. et al. (1990) Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation*, 82: I12–I25.
- Liaudet L., Calderari B., Pacher P. (2014) Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. *Heart Fail. Rev.*, 19: 815–824.
- Brouri F., Findji L., Mediani O. et al. (2002) Toxic cardiac effects of catecholamines: Role of beta-adrenoceptor downregulation. *Eur. J. Pharmacol.*, 456: 69–75.
- Lefkowitz R.J., Rockman H.A., Koch W.J. (2000) Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation*, 101: 1634–1637.
- Bouazamondo A., Hulot J.S., Sanchez P. et al. (2001) Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 15: 95–109.

26. Bristow M.R. (2011) Treatment of chronic heart failure with -adrenergic receptor antagonists: A convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ. Res.*, 109: 1176–1194.
27. Abraham W.T. (2000) Beta-blockers: The new standard of therapy for mild heart failure. *Arch. Intern. Med.*, 160: 1237–1247.
28. Kitai T, Tang W.H. (2016) Pathophysiologic insights into heart rate reduction in heart failure: Implications in the use of beta-blockers and ivabradine. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 18: 13.
29. Grandi E, Ripplinger C.M. (2019) Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacol. Res.*, 146: 104274.
30. Martínez-Milla J, Raposeiras-Roubín S, Pascual-Figal D.A, Ibáñez B. (2019) Role of Beta-blockers in Cardiovascular Disease in 2019. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 72: 844–852.
31. Doughty R.N., White H.D. (2007) Carvedilol: Use in chronic heart failure. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 5: 21–31.
32. Kloner R.A. (2020) Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? *J. Am. Heart Assoc.*, 9: e015502.
33. Bristow M. (2003) Antidiuretic therapy of chronic heart failure: Surprises and new opportunities. *Circulation*, 107: 1100–1102.
34. Waagstein F, Bristow M.R., Swedberg K. et al. (1993) Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, 342: 1441–1446.
35. Merit-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 353: 2001–2007.
36. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. (2003) Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): Randomized controlled trial. *Lancet*, 362: 7–13.
37. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1349–1355.
38. Dargie H.J. (2001) Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomized trial. *Lancet*, 357: 1385–1390.
39. Fowler M.B. (2004) Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: Carvedilol in severe heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 93: 35–39.
40. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) (1994) CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation*, 90: 1765–1773.
41. CIBIS-II Investigators (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet*, 353: 9–13.
42. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, 26: 215–225.
43. Bauersachs J. (2021) Heart failure drug treatment: The fantastic four. *Eur. Heart J.*, 42: 681–683.
44. Gheorghiade M., Colucci W.S., Swedberg K. (2003) Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation*, 107: 1570–1575.
45. Mullens W., Damman K., Harjola V.P. et al. (2019) The use of diuretics in heart failure with congestion — A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 137–155.
46. Cruickshank J.M. (2000) Beta-blockers continue to surprise us. *Eur. Heart J.*, 21: 354–364.
47. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. (2004) Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: A quantitative overview of randomized trials. *Arch. Intern. Med.*, 164: 1389–1394.
48. Inamdar A.A., Inamdar A.C. (2016) Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J. Clin. Med.*, 5: 62.
49. Ramahi T.M. (2000) Beta blocker therapy for chronic heart failure. *Am. Fam. Physician*, 62: 2267–2274.
50. Blaufarb I., Pfeifer T.M., Frishman W.H. (1995) Beta-blockers. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.*, 13: 359–370.
51. Hoppe U.C. (2004) Beta-blocker induced bradycardia—should we pace? *Eur. J. Heart Fail.*, 6: 449–451.
52. Correale M., Paolillo S., Mercurio V. et al. (2020) Comorbidities in chronic heart failure: An update from Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure. *Eur. J. Intern. Med.*, 71: 23–31.
53. Straw S., McGinlay M., Relton S.D. et al. (2020) Effect of disease-modifying agents and their association with mortality in multi-morbid patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.*, 7: 3859–3870.
54. Güder G., Brenner S., Störk S. et al. (2014) Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: Accurate diagnosis and treatment. *Eur. J. Heart Fail.*, 16: 1273–1282.
55. Iversen K.K., Kjaergaard J., Akkan D. et al. (2008) Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J. Intern. Med.*, 264: 361–369.
56. Mascarenhas J., Lourenco P., Lopes R. et al. (2008) Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am. Heart J.*, 155: 521–525.
57. Ouwerkerk W., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2017) Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: A prospective European study. *Eur. Heart J.*, 38: 1883–1890.
58. Jabbour A., Macdonald P.S., Keogh A.M. et al. (2010) Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: A randomized crossover trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55: 1780–1787.
59. Morales D.R., Lipworth B.J., Donnan P.T. et al. (2017) Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: Population-based nested case control study. *BMC Med.*, 15: 18.
60. Huang K.Y., Tseng P.T., Wu Y.C. et al. (2021) Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci. Rep.*, 11: 452.
61. Cruickshank J.M. (2002) Beta-blockers and diabetes: The bad guys come good. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 16: 457–470.
62. Mills G.A., Horn J.R. (1985) Beta-blockers and glucose control. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 19: 246–251.
63. Sanon V.P., Sanon S., Kanakia R. et al. (2014) Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. *Clin. Cardiol.*, 37: 499–504.
64. Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. (2003) Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am. Heart J.*, 146: 848–853.
65. Wai B., Kearney L.G., Hare D.L. et al. (2012) Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc. Diabetol.*, 11: 14.
66. Maisel W.H., Stevenson L.W. (2003) Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.*, 91: 2–8.
67. Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. (2014) Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 384: 2235–2243.
68. Cadrin-Tourigny J., Shohoudi A., Roy D. et al. (2017) Decreased Mortality with Beta-Blockers in Patients with Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC. Heart Fail.*, 5: 99–106.
69. Baher A., Marrouche N.F. (2018) Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Co-existing Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Time to Revisit the Management Guidelines? *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.*, 7: 91–94.
70. Frishman W.H. (1988) Beta adrenergic receptor blockers: Adverse effects and drug interactions. *Hypertension*, 11: 21–29.
71. Breckenridge A. (1983) Which beta-blocker? *BMJ*, 286: 1085–1088.
72. Thulesius O. (1979) Beta-adrenergic blockade and vasospasm. *Acta. Med. Scand.*, 625: 41–43.
73. Fogoros R.N. (1980) Exacerbation of intermittent claudication by propranolol. *NEJM*, 302: 1089.
74. Paravastu S.C., Mendonca D.A., Da Silva A. (2013) Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013(9): CD005508.
75. Kotecha D., Gill S.K., Flather M.D. et al. (2019) Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients with Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74: 2893–2904.
76. Meyer M., Du Fay Lavallaz J., Benson L. et al. (2021) Association Between -Blockers and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Insights From the Swe-DeHF Registry. *J. Card. Fail.*, 27(11): 1165–1174.

НЕБІВОЛОЛ-ДАРНИЦЯ

Nebivolol



КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР β-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:

- есенціальної артеріальної гіпертензії
- хронічної серцевої недостатності легкого або середнього ступеня тяжкості*

ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ**

*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

**Рандомізоване клінічне дослідження, наказ МОЗ від 25.09.2017 р. № 1167.

Інформація призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Коротка інструкція препаратора Небіволол-Дарниця. Склад: дюча речовина небіволол 5 мг, допоміжні речовини: гіпромелоза, полісorbitan, політоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, кремніє діоксид колодний безводний,магніє стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, двоопуклі, з двома перпендикулярними рисками для подрібнення. Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β-адренорецепторів. Код ATХ C07AB12. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Небіволол являє собою рацемат, який складається з двох Енантіомерів: SR9R-небівололу (D-небіволол) та RSSS-небівололу (L-небіволол). Він поєднує дві фармакологічні властивості: завдяки D-енантіомеру він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргиніном/оксидом азоту (NO). При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень і артеріальний тиск у стані спокою і при наявній тахікардії як в обсязі з нормальним артеріальним тиском, так і в обсязі з артеріальною гіпертензією. Антігіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. У терапевтичніх дозах α-адренергічний антиагонізм не спостерігається. Під час короткочасного чи тривалого лікування небівололом у пацієнтів з артеріальною гіпертензією знижується системний судинний опір. Незважаючи на зниження частоти серцевих скорочень, зменшення серцевого викиду у стані спокою та при наявній обмеженні через збільшення ударного об'єму. Клінічні значення цієї гемодінамічної різниці, порівняно з іншими блокаторами β-адренорецепторів, є недостатньо вичлені. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією небіволол підвищує реакцію судин на ацетилхолін, олопекаріодовану моноксідом азоту; у пацієнтів з дисфункциєю ендотелю ця реакція знижена. Згідно з доступними доказливими та клінічними даними, небіволол не має негативного впливу на ерекційну функцію у хворих з гіпертонічною хворобою.

Показання: Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого або середнього ступеня тяжкості, як дополнення до стандартних методів лікування пацієнтів віком від 70 років. Протипоказання. Підвищена чутливість до дючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу; пейнкова недостатність або обмеження функції пейнки; гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення дючих речовин із позитивним інтронергічним ефектом. Крім того, як інші блокатори β-адренорецепторів, препарат протипоказаний при таких захворюваннях: синдром слабкості інсунгового вузла, бронхіальна астма в атакі; нелікована феохромоцитома; метаболічний ацидоз; брадикардія (до початку лікування частота серцевих скорочень менше 60 уд./хв); артеріальна гіпотензія (системічний артеріальний тиск – менше 90 мм рт. ст.); тяжкі порушення периферичного кровообігу. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Обираємо блокатор β-адренорецепторів відповідно до потреб пацієнта

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Активація симпатичної нервової системи є патогенетичним фактором багатьох серцево-судинних захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, хронічну серцеву недостатність та порушення серцевого ритму. З огляду на це, пригнічення симпатичних впливів на міокард та провідну систему серця — незамінний терапевтичний захід, здатний загальмувати та навіть повернути назад багато патологічних процесів. При виборі оптимального препарату слід зважати як на те, що блокатори β-адренорецепторів є різномірним фармакологічним класом, так і на індивідуальні потреби пацієнта.

Отже, чи є блокатори β-адренорецепторів препаратами першого вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ)? Чи слід поступово підвищувати (титрувати) дозу кожного антигіпертензивного засобу окремо, чи відразу призначати фіксовані комбінації? Сучасні клінічні настанови з більшою чи меншою категоричністю пропонують свої «варіанти з найбільшою користю». Між тим, ставлення під сумнів простих рішень на зразок «один розмір для всіх», — це, швидше за все, хороша ознака, бо свідчить про налаштованість краще розрізнати та розпізнавати предмети інтересу.

Один із актуальних прикладів стосується універсальної шкоди надмірної маси тіла як фактора ризику багатьох проблем зі здоров'ям. Свідченням про неповноту загальноноприйнятих уявлень тривалий час залишався «парадокс ожиріння» (поки товстий сохне...) — краще самопочуття і менша ймовірність померти на тлі серцево-судинного розладу в осіб з підвищеним індексом маси тіла (IMT). Тільки 22.03.2023 р. у «European Heart Journal» опубліковано результати дослідження, що розставило всі крапки над «і» [1]. Виявилось, що диференційна діагностика ожиріння неможлива без інших антропометричних вимірювань, таких як співвідношення між зростом та окружністю талії та стегон, а при визначенні індивідуального ризику краще зважати на додаткові показники, наприклад, рівень натрійуретичного пептиду при хронічній серцевій недостатності (ХСН).

Так само чекає на пояснення інший феномен. Так, не зважаючи на нижчий IMT та меншу кількість супутніх захворювань, пацієнти без модифікованих факторів ризику (циукровий діабет, гіперліпідемія, АГ та тютюнопаління) мали підвищену внутрішньолікарняну смертність та частоту кардіогенного шоку за даними нещодавно опублікованого метааналізу даних 1,3 млн пацієнтів [2].

Подібне стосується й фармакотерапії АГ. Дехто із полегшенням сприймає звуження вибору препаратів 1-ї лінії до 3 класів (4, якщо окремо виділяти блокатори рецепторів ангіотензину) з 4 (5) та застосування комбінованої терапії в якості початкової у більшості пацієнтів [3]. Інші критично ставляться до такого навмисного спрощення [4]. Вдумливий клініцист швидше шукатиме оптимальний варіант для кожного з багатьох хворих, аніж той, який найбільше підходить, — для більшості.

АГ на тлі симпатикотонії

Блокатори β-адренорецепторів знижують артеріальний тиск (АТ) так само ефективно, як і інші основні антигіпертензивні препарати, таким чином повністю викорис-

товуючи задокументований захисний ефект зниження АТ «сам по собі». Вони запобігають ускладненням при АГ порівняно з плацебо в рандомізованих контролюваних дослідженнях (РКД), за двома винятками, а іх ефекти подібні до ефектів інших класів антигіпертензивних препаратів з однаковою або лише трохи менш очевидною загальною користю в метааналізах великої кількості досліджень [5]. Вищезгадані два винятки стосуються атенололу — блокатора β-адренорецепторів з коротким періодом напіввиведення, який менш ефективно знижує центральний тиск, не маючи здатності безпосередньо розширювати судини.

Також важливо, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) та симпатоадреналова системи дуже тісно пов'язані між собою та активно взаємодіють. Відповідно, наступні тези протирічать одна одній тільки на перший погляд. Так, з одного боку, клінічно значуща активація симпатичної нервової системи (АСНС) відмічається у >50% хворих з АГ [5]. З іншого, у близько 80% пацієнтів можна досягнути клінічної відповіді при застосуванні ліків, що діють на РААС, та діуретиків [6]. Але чи можна адекватно подолати «серцево-судинну токсичність» АСНС, не впливаючи на неї безпосередньо, — питання, яке в більшості випадків має негативну відповідь [7]. Тож чи не краще приділяти пропорціональну увагу характерним клінічним проявам АСНС та відповідним чином коригувати фармакотерапію АГ?

По-перше, клініцистам-початківцям слід нагадати про характерний тип «гіперкінетичного» пацієнта [8] — це, як правило, молода напруженна особа з підвищеним частоти серцевих скорочень (ЧСС) і серцевого викиду; цей тип пацієнтів часто відповідає на монотерапію блокаторами β-адренорецепторів (рис. 1). Додатково, за відсутності наявних лабораторно-інструментальних методів визначення АСНС, можна орієнтуватися на характерні фенотипові та анамнестичні ознаки (таблиця). При цьому найдоступнішим біомаркером АСНС при АГ може служити ЧСС >80 уд./хв.

АСНС є несприятливим прогностичним фактором при хронічній хворобі нирок, постінсультному стані, ХСН зі зниженою, а також збереженою фракцією викиду (ФВ) [10, 11]. Блокатори β-адренорецепторів можна застосовувати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є конкретні показання. Так, згідно з європейськими рекомендаціями блокатори β-адренорецепторів особливо корисні при АГ в конкретних ситуаціях, таких як симптоматична стенокардія, тахікардія, після інфаркту міокарда, ХСН зі зниженою ФВ, а також як альтернатива засобам, що впливають на РААС у молодих жінок з АГ, які планують вагітність або можуть завагітніти [3].

Таблиця Клінічні ознаки, що вказують на АСНС (нейрогенну АГ) [6, 9]

Супутні захворювання, пов'язані з АСНС	Характеристики АГ	Інші психологічні та фізіологічні ознаки
Інсульт	Лабільна або пароксизмальна	Гіперчутливість до стресу
Зловживання алкоголем або абстиненція	Стійка до комбінованої терапії інгібіторами	Пригнічення емоцій
Хронічна хвороба нирок	ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ)/	Дратівливість
Апноє усні	діуретиками	Порушення барорецепторних рефлексів (зворотного зв'язку між АТ та ЧСС)
Пароксизмальна АГ (феохромоцитома?)	Тяжка	Тахікардія
Інфаркт міокарда	Нез'ясованого походження	
	Резистентна	
	Початок у молодому віці	

Рисунок 1 Головні особливості призначення блокаторів β-адренорецепторів при ХСН [26]

Блокатори β-адренорецепторів — гетерогенний клас антигіпертензивних препаратів щодо їх відносної β_1 -селективності, періоду напіввиведення, ліпофільноти та механізмів дії. Наприклад, завдяки внутрішній симпатоміметичній активності піндолол можна застосовувати, якщо блокада β-адренорецепторів викликає брадикардію або феномен Рейно [5]. Ліпофільний пропранолол легко доходить до гематоцефалічного бар'єру і має афінність до багатьох макромолекул, а тому знижує тривожність та застосовується при посттравматичному стресовому розладі [12].

Серед блокаторів β-адренорецепторів також виділяють ті, що виявлюють судинорозширювальний ефект, зокрема, карведилол, лабеталол і небіволол [13]. Тільки перші два досягають цього завдяки блокаді α_1 -рецепторів, а небіволол — стимуляції утворення оксиду азоту внаслідок підвищення активності NO-сінтази шляхом активації β_3 -адренорецепторів. Він є представником III покоління блокаторів β-адренорецепторів, високоселективних до β_1 -адренорецепторів. Небіволол є блокатором β-адренорецепторів з найвищою селективністю до β_1 -рецепторів порівняно з попередніми поколіннями та не виявляє внутрішньої симпатоміметичної або мембрanoстабілізуюальної активності [14]. Судинорозширювальна, антиоксидантна та антиішемічна активність цього блокатора β-адренорецепторів становить особливий інтерес для певних груп пацієнтів, у яких його хороша переносимість також може покращити прихильність до лікування.

Зокрема, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства з артері-

альної гіпертензії (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension — ESC/ESH) у пацієнтів із АГ та ішемічною хворобою серця (інфарктом міокарда в анамнезі) рекомендовані блокатори β-адренорецепторів та засоби, що діють на РААС (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Також як частину лікування АГ слід розглядати блокатори β-адренорецепторів або недигідропіridиновий антагоніст кальцію, якщо необхідний контроль ЧСС (клас рекомендації IIa, рівень доказовості B).

У пацієнтів із АГ та респіраторними обструктивними захворюваннями небіволол не викликав посилення бронхіальної обструкції та суттєвих змін бронхіальної проникності, водночас значно зменшуєчи вираженість ендотеліальної дисфункції [15].

Виявлено, що небіволол, на відміну від інших блокаторів β-адренорецепторів, покращує чутливість до інсулулу та зменшує вираженість оксидативного стресу з нейтральним або сприятливим впливом на метаболічні параметри у хворих на АГ та цукровий діабет [16]. Більше того, небіволол та карведилол (блокатор β-адренорецепторів III покоління) у пацієнтів з ожирінням на фоні дієтотерапії після закінчення 2-річного спостереження продемонстрували найкращі результати щодо зменшення маси тіла [17]. Встановлено, що небіволол також чинить сприятливий вплив на ліпідний профіль, що робить його розумним вибором для пацієнтів із метаболічним синдромом [18].

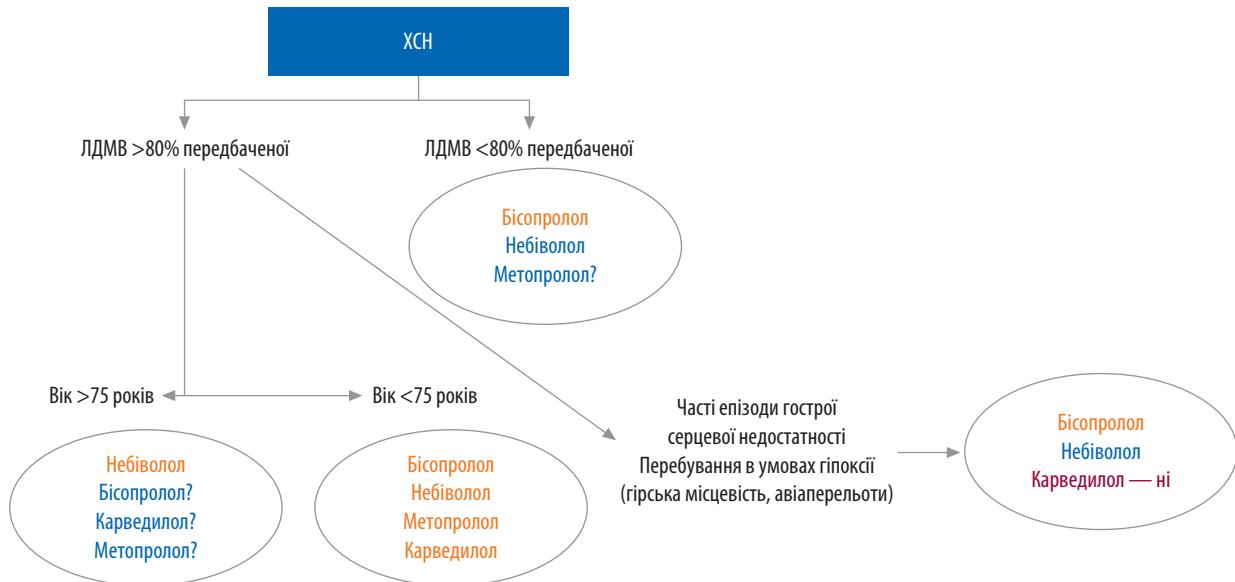
Оскільки судинорозширювальні властивості небівололу, опосередковані ендотеліальним вивільненням NO, можуть сприяти ерекції, небіволол може мати перевагу перед іншими блокаторами β-адренорецепторів у пацієнтів з АГ та еректильною дисфункцією [19, 20].

Серцева недостатність

ESC/ESH рекомендує пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВ засіб, що діє на РААС, блокатори β-адренорецепторів, діуретик та/або антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів за необхідності (клас рекомендації I, рівень доказовості A) [21]. Існує також консенсус, що при ХСН зі зниженою ФВ прийом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів β-адренорецепторів можна розпочинати разом, як тільки встановлено діагноз. Немає доказів на користь блокаторів β-адренорецепторів перед іАПФ і навпаки на початку терапії, зазначено в рекомендаціях ESC/ESH.

Наприклад, у дослідженні SENIORS, проведенному для оцінки ефектів небівололу у пацієнтів віком ≥ 70 років із ХСН (60% із супутньою АГ), сукупний ризик смерті від усіх причин або госпіталізації з серцево-судинними захворюваннями порівняно з плацебо знизився (відношення ризиків (hazard ratio) 0,86; 95% довірчий інтервал 0,74–0,99; $p=0,039$) [22]. Сприятливий ефект виявлено через 6 міс ліку-

Рисунок 2 Алгоритм обрання блокатора β -адренорецепторів з урахуванням порушень газообміну у пацієнтів із ХСН (помаранчевим кольором позначені препарати, серед яких обирають у першу чергу) [4]



вання, а зниження ризику продовжувало зростати з більш тривалим лікуванням, без істотного впливу віку, статі чи ФВ. З урахуванням сприятливих результатів застосування небівололу у пацієнтів похилого віку автори одного з алгоритмів надали перевагу зазначеному препарату в цій віковій категорії (рис. 2). В якості ключового функціонального тесту використали легеневу дифузійну здатність для монооксиду вуглецю (ЛДМВ) — показник аналізу газів крові, що знижується при хронічній ХСН і є незалежним предиктором пікового поглинання кисню під час фізичного навантаження.

Понад 1000 пацієнтів (віком $60,3 \pm 11,5$ року, 50,4% — чоловіки) із АГ та ішемічною хворобою серця брали участь у когортному багатоцентровому дослідженні (Nebivolol-TR Study), результати якого опубліковано минулого року [23]. Небіволол добре переноситься та був безпечним для досягнення контролю АТ та ЧСС у пацієнтів із ХСН зі збереженою або незначно зниженою ФВ ($\geq 40\%$).

Точні механізми, що лежать в основі переваг небівололу у пацієнтів із ХСН, невідомі, але вони можуть бути пов’язані зі здатністю препарату модулювати вивільнення NO, таким чином знижуючи периферичний опір і навантаження на стінку лівого шлуночка та несприятливу нейрогормональну стимуляцію, не зменшуючи ударний об’єм серця, що вигідно відрізняє його від інших блокаторів β -адренорецепторів, за винятком карведилолу. Хороша переносимість, яку виявлено в дослідженні, також може бути частково пов’язана з судинорозширювальними властивостями небівололу, тому результати не можна узагальнити для інших блокаторів β -адренорецепторів при застосуванні у пацієнтів літнього віку із ХСН [21]. При цьому небіволол показаний для лікування ХСН легкого або середнього ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування пацієнтів віком від 70 років.

ESC/ECH рекомендують для лікування ХСН кардіоселективні блокатори β -адренорецепторів (зокрема небіволол), починаючи з низьких доз, у поєднанні з ретельним моніторингом ознак обструкції дихальних шляхів, особливо в осіб літнього віку із ХСН, причому бронхіальна астма не є протипоказанням [21]. Дійсно, блокатори β -адренорецепторів III покоління характеризуються значно вищою селективністю

та спорідненістю з β_1 -адренорецепторами, ніж препарати попередніх поколінь, і тому більш імовірно зберігають дихальну функцію, що підтверджено результатами клінічних досліджень [24, 25].

Серцева аритмія

Блокатори β -адренорецепторів належать до 2-ї групи антиаритмічних препаратів за класифікацією Вільямса. Їх антиаритмічний ефект зумовлений зниженням активності та швидкості серцевої провідності, автоматизму і скоро-чуваальної здатності серцевого м’яза [27]. ESC рекомендує блокатори β -адренорецепторів, зокрема небіволол, для підтримувальної терапії фібриляції передсердь [28]. Крім того, небіволол настільки ж ефективний, як і атенолол, у покращанні дисперсії зубця Р у пацієнтів із легкою та помірною АГ, що свідчить про можливий профілактичний вплив на фібриляцію передсердь [29].

Таким чином, серед інших блокаторів β -адренорецепторів небіволол має специфічні фармакологічні властивості, зокрема судинорозширювальні, антиоксидантні та протишемічні, які становлять особливий інтерес в комплексній терапії для певних груп пацієнтів, зокрема із АГ, ХСН, фібриляцією передсердь, із супутніми метаболічним синдромом, схильністю до бронхіообструкції, еректильної дисфункциї тощо, у яких його хороша переносимість також може поліпшити прихильність до лікування.

Препарат небівололу високої якості відповідно до умов Належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice — GMP) в Україні випускає провідний виробник — ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Небіволол-Дарниця, згідно з результатами дослідження, є біоеквівалентним препарату німецького виробника [30]. Так, межі 90% довірчого інтервалу для відношення геометричних середніх значень максимальної концентрації (C_{max}) та площи під фармакокінетичною кривою (AUC_{0-t}) для досліджуваного та референтного препаратів небівололу становили 95,37–110,30% та 92,70–102,75% відповідно. Доступність вітчизняного лікарського засобу із доведеною біоеквівалентністю розширяє можливість вибору клінічно та економічно ефективної терапії.

Список використаної літератури

1. Butt J.H., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. (2023) Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *Eur. Heart J.*, Mar. 22: ehad083. doi: 10.1093/eurheartj/ehad083.
2. Kong G., Chin Y.H., Chong B. et al. (2023) Higher mortality in acute coronary syndrome patients without standard modifiable risk factors: Results from a global meta-analysis of 1,285,722 patients. *Int. J. Cardiol.*, 371: 432–440.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group (2018) 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 39(33): 3021–3104.
4. Sinagra G., Corrà U., Contini M. et al. (2020) Choosing among β-blockers in heart failure patients according to β-receptors' location and functions in the cardiopulmonary system. *Pharmacol. Res.*, 156: 104785.
5. Esler M., Kjeldsen S.E., Pathak A. et al. (2022) Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. *Blood Press.*, 31(1): 210–224.
6. Mann S.J. (2018) Neurogenic hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin. Auton. Res.*, 28(4): 363–374.
7. Esler M. (2018) Sympathetic activation in essential hypertension: understanding the toxic trifecta. *Heart Lung Circ.*, 27(3): 271–273.
8. Frishman W.H. (2016) Beta-Adrenergic Receptor Blockers in Hypertension: Alive and Well. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 59(3): 247–252.
9. Mann S.J. (2017) Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 11(1): 54–65.
10. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. (2008) Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 372(9641): 817–821.
11. Kapoor J.R., Heidenreich P.A. (2010) Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function. *J. Heart Failure*, 16(10): 806–811.
12. Szeleszczuk Ł., Frączkowski D. (2022) Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(17): 10099.
13. Fergus I.V., Connell K.L., Ferdinand K.C. (2015) A Comparison of Vasodilating and Non-vasodilating Beta-Blockers and Their Effects on Cardiometabolic Risk. *Curr. Cardiol. Rep.*, 17(6): 38.
14. Ferri C. (2021) The role of nebivolol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines. *Future Cardiol.*, 17(8): 1421–1433. doi: 10.2217/fca-2021-0048.
15. Martinicu C., Branishte T. (2012) The use of beta blocker nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 116(1): 218–221.
16. Van Bortel L.M. (2010) Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 14(9): 749–758.
17. Gammone M.A., Efthymakis K., D'Orazio N. (2021) Effect of Third-Generation Beta Blockers on Weight Loss in a Population of Overweight-Obese Subjects in a Controlled Dietary Regimen. *J. Nutr. Metab.*, 2021: 5767306.
18. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F. et al. (2012) Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc. Health Risk Manag.*, 8: 151–160.
19. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. (2005) A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorothalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin. Drug Investig.*, 25(6): 409–416.
20. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. (2007) Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 34(4): 327–331.
21. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group (2022) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 75(6): 523.
22. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., SENIORS Investigators (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, 26(3): 215–225.
23. Altın C., Okyay K., Kişi M. et al. (2022) The Safety and Tolerability of Nebivolol in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Ejection Fraction $\geq 40\%$: A Population-Based Cohort Study (Nebivolol-TR Study). *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.*, 50(8): 568–575.
24. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. (2002) Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension. A randomised, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.*, 22(3): 197–204.
25. Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. (2004) Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. *Respiration*, 71(2): 159–164.
26. Masarone D., Martucci M.L., Errigo V. et al. (2021) The Use of β-Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 8(9): 101.
27. Wołowiec Ł., Grześk G., Osiak J. et al. (2023) Beta-blockers in cardiac arrhythmias—Clinical pharmacologist's point of view. *Front. Pharmacol.*, 13: 1043714.
28. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 42: 373–498.
29. Tuncer M., Fettser D.V., Gunes Y. et al. (2008) Comparison of effects of nebivolol and atenolol on P-wave dispersion in patients with hypertension. *Kardiologiya*, 48(4): 42–45.
30. Кравчук Ж.М., Артиш Б.І., Кубеш В. та ін. (2019) Підтвердження біоеквівалентності лікарського засобу Небіволол-Дарниця, таблетки, лікарському засобу Небінет®, таблетки: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження за участю здорових добровольців. *Український медичинний часопис*, 1(1) (129): 31–35.

Пацієнт з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією: розбір клінічного випадку



У статті представлено розбір клінічного випадку* пацієнтки з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією, який відбувся в рамках експертного ток-шоу «Не тисни», організованого компанією «Асіно». Чи правильно встановлений лікарем поліклініки попередній діагноз? Яким має бути додаткове обстеження? Яке лікування слід призначити з урахуванням того, що підвищений артеріальний тиск може зумовлювати негативні наслідки у вигляді серцево-судинних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда тощо, а також того, що, окрім підвищеного артеріального тиску, у пацієнтки наявна низка коморбідних станів? На ці питання дають експертну відповідь відомі вітчизняні фахівці у сфері кардіології, ендокринології та психіатрії: **Дмитро Лашкул**, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішніх хвороб та симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету (Запоріжжя), **Яна Саєнко**, кандидат медичних наук, провідний науково-виховний співробітник відділу кардіоваскулярної діабетології ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ), та **Олег Чабан**, доктор медичних наук, професор, академік Національної академії наук вищої освіти України, лікар-психіатр вищої категорії, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ).



Пацієнтика Г.І., 64 роки**.

Звернулася до лікаря поліклініки за місцем проживання зі скаргами на біль у грудній клітці, що часто виникає, залишку під час звичної фізичної активності, як-то прибирання вдома чи піднімання сходами (що змушує робити зупинку вже на 2-му поверсі), сильний головний біль, мерехтіння мушок перед очима, відчуття

тривоги (яке може з'являтися навіть від самої думки про наявність серцевих проблем). Самостійно вдома почала вимірювати артеріальний тиск (AT): практично завжди він у межах 160/90–170/95 мм рт. ст. Відмічає погіршення сну, безсоння вночі та неможливість сконцентрувати увагу вдень. Постійно наявне відчуття швидкої втоми, неспокою, настрій пригнічений. Симптоми турбулють впродовж останніх 3 міс.

Після смерті чоловіка почала багато юсти. У раціоні переважно борошняні вироби, картопля, жирна їжа. Впродовж останнього року значно збільшилася маса тіла.

Працює бухгалтером. Спортом не займається, веде малорухливий спосіб життя. Шкідливих звичок не має.

Із сімейного анамнезу відомо, що мати та бабуся страждали на гіпертонічну хворобу та мали надмірну масу тіла.

Об'єктивно:

Маса тіла 100 кг, зріст 165 см, індекс маси тіла 36,7 кг/м².

Пульс 68 уд./хв, ритмічний.

АТ 163/94–160/93–157/90 мм рт. ст.

Пальпаторно край печінки на 3 см нижче реберної дуги.

Невеликі набряки нижніх 1/3 гомілок.

Електрокардіографія (ЕКГ): неспецифічні зміни сегмента ST та зубця Т.

Оцінка за опитувальником здоров'я пацієнта (Patient Health Questionnaire — PHQ-9) — 6 балів; за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS): депресія — 12, тривога — 8 балів.

Попередній діагноз:

«Есенціальна артеріальна гіпертензія II ступеня, 2-ї(?) стадії, ризик (?). Ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруги I(?) функціонального класу. Хронічна серцева недостатність, стадія В(?)С(?), II(?) функціонального класу за NYHA. Ожиріння 2-го ступеня. Порушення вуглеводного обміну(?).»

*Реальний клінічний випадок з лікарської практики.

**Фото акторки театру, яка зображає пацієнту.

Який план кардіологічного обстеження можна призначити пацієнти?

На основі представлених даних попередньо можна говорити про наявну артеріальну гіпертензію (АГ). Під сумнівом питання щодо ішемічної хвороби серця (ІХС) і ступеня серцевої недостатності (СН). З точки зору кардіолога, безумовно, потребується дообстеження пацієнтки (табл. 1).

Щодо наявності ІХС є певні питання. Перед тим як встановлювати цей діагноз, слід оцінити ймовірність наявності ІХС за шкалою Європейського товариства кардіології (European Society of Cardiology — ESC), яка враховує стать, вік, типовість/атиповість наявної клінічної симптоматики (у пацієнтки Г.І. вона є неангінозною, нетиповою) (табл. 2). У той самий час останні рекомендації Американської асоціації серця (American Heart Association — AHA) свідчать, що у віковому діапазоні, до якого належить обстежувана пацієнтка, у більшості хворих біль у грудній клітці має некардіальне походження і слід дуже ретельно зважувати стосовно цього діагнозу [3].

З метою підтвердження/виключення діагнозу ІХС можна використати додаткові дослідження для виявлення ураження коронарних судин або функціональні дослідження для виявлення ішемії (рис. 1). Більшість пацієнтів низького ризику можуть бути направлені на проведення мультиспіральної КТ — і це є дуже потрібним для досліджуваної пацієнтки. Питання щодо задиші, наявності набрякового синдрому потребують підтвердження/виключення СН. За алгоритмом ESC, на тлі обов'язкового врахування симптомів та ознак має бути виконане лабораторне дослідження на вимірювання рівня мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro BNP) та проведення ехоКГ з урахуванням як структурних, так і морфологічних уражень серця (рис. 2).

Таблиця 1 Необхідні та оптимальні обстеження згідно з клінічними рекомендаціями Міжнародного товариства артеріальної гіпертензії (International Society of Hypertension — ISH) 2020 р. [1]

Обстеження	
Необхідні	Оптимальні
Анамнез	Додаткові обстеження для виявлення ураження органів-мішеней, супутніх захворювань та вторинної АГ
АТ	ЕхоКГ
Фактори ризику	Ультразвукове дослідження сонних артерій
Симптоми ураження органів-мішеней	Візуалізація ниркових артерій
Ознаки, що можуть вказувати на вторинну АГ	Фундоскопія
Огляд	КТ/магнітно-резонансна томографія головного мозку
Лабораторні обстеження:	Функціональні тести та додаткові обстеження:
• аналіз крові (натрій, калій, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, ліпідний профіль, рівень глюкози натще)	• індекс «плече—гомілка»
• аналіз сечі	• додаткові тести при підозрі на вторинну АГ
ЕКГ у 12 відведеннях	

Тут і далі: ехоКГ — ехокардіографія, КТ — комп'ютерна томографія.

Таблиця 2 Передтестова ймовірність обструктивної ІХС у 15 815 симптоматичних пацієнтів залежно від віку, статі та характеру симптомів в об'єднаному аналізі сучасних даних [2]

Вік, роки	Типова		Атипова		Неангінальна		Задишка	
	Чоловіки, %	Жінки, %	Чоловіки, %	Жінки, %	Чоловіки, %	Жінки, %	Чоловіки, %	Жінки, %
30–39	3	5	4	3	1	1	0	3
40–49	22	10	10	6	3	2	12	3
50–59	32	13	17	6	11	3	20	9
60–69	44	16	26	11	22	6	27	14
≥70	52	27	34	19	24	10	32	12

Ділянки, виділені темно-синім кольором (передтестова ймовірність >15%), вказують на групи пацієнтів, в яких доцільно проводити нейнавизні обстеження. Ділянки, виділені світло-синім кольором (передтестова ймовірність 5–15%), вказують на групи пацієнтів, в яких обстеження для діагностики ІХС може розглядатися після оцінки загальної клінічної вірогідності, базуючись на модифікаторах передтестової ймовірності. У червоній рамці позначено ймовірність ІХС у пацієнтки.

Рисунок 1 Детермінанти клінічної вірогідності ІХС для пацієнтів з передтестовою ймовірністю 5–15% [2]

Знижують ймовірність:

- нормальна ЕКГ при навантаженні
- відсутність коронарного кальцію за даними КТ (індекс Агатстона — 0)

Підвищують ймовірність:

- фактори ризику ССЗ (дисліпідемія, ЦД, АГ, тютюнопаління, сімейний анамнез ССЗ);
- zmіни на ЕКГ у стані спокою (зубець Q або zmіни сегмента ST/зубця T);
- дисфункція ЛШ внаслідок ІХС;
- порушення ЕКГ при навантаженні;
- коронарний кальцій за даними КТ

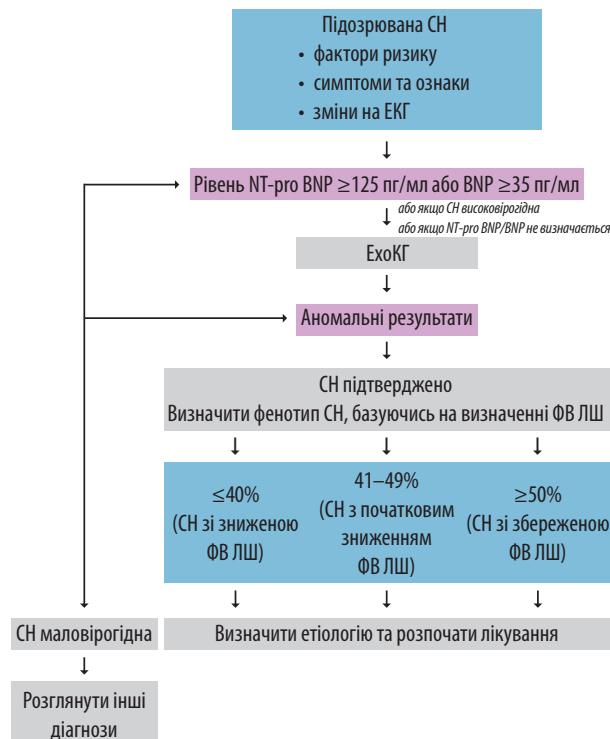
Клінічна вірогідність ІХС

Тут і далі: ССЗ — серцево-судинні захворювання, ЦД — цукровий діабет, ЛШ — лівий шлуночок.

Яке подальше обстеження може порекомендувати лікар-ендокринолог?

Порушення вуглеводного обміну, хоча і під питанням, але правильно встановлене в попередньому діагнозі, незважаючи на те, що у пацієнтки не було скарг, які вказували би на підвищення рівня глюкози в крові. Слід зауважити, що сьогодні маємо бути насторожені щодо категорії пацієнтів віком >35 років: усі вони повинні бути обстежені щодо виявлення підвищеного рівня глюкози в крові. У пацієнтки наявне ожиріння 2-го ступеня, що потребує обов'язкового підтвердження/виключення ЦД або переддіabetу. Для цього слід перевірити рівень глюкози у плазмі венозної крові натще. Якщо того потребує клінічна ситуація — провести глюкозотolerантний тест із використанням 75 г глюкози або, що простіше, — визначити рівень глікозильованого гемоглобіну.

Слід пам'ятати про фактори ризику ЦД: вік ≥35 років, надмірна маса тіла або ожиріння (індекс маси тіла ≥25 кг/м²), сімейний анамнез ЦД, порушення толерантності до глюкози або порушення глікемії натще в анамнезі, гестаційний ЦД або народження великого плода в анамнезі, АГ, низька фізична активність, рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності ≤0,9 ммоль/л та/або рівень тригліциєридів ≥2,82 ммоль/л, синдром полікістозних яєчників, наявність ССЗ [6].

Рисунок 2 Діагностичний алгоритм при хронічній СН [4]

Тут і далі: ФВ — фракція викиду.

Як, зі свого боку, лікар-психіатр може прокоментувати стан пацієнтки?

Звертає на себе увагу те, що близько $\frac{1}{3}$ скарг пацієнтки пов'язані з її емоційним станом і фобіями. Навіть не маючи жодних соматичних ознак, вона боїться, що в неї є проблеми зі здоров'ям. Лікар поліклініки правий, провівши пацієнці скринінг стосовно симптомів тривоги та депресії, адже отримані результати вказують на необхідність додаткових обстежень щодо психоемоційного стану хворої.

Серед фізичних проявів тривоги — порушення сну (одна з перших ознак тривожних розладів), прискорене серцебиття, відчуття перебоїв у роботі серця, м'язова слабкість/напруження, швидка втомлюваність, біль за грудиною/у грудях, головний біль, задишка, біль у животі, диспепсія, відсутність апетиту.

Емоційні прояви: «погане» передчуття, страх, порушення концентрації, відчуття напруження, роздратованість, нав'язливе піклування про своє здоров'я, кошмарні сновидіння, відчуття «дежавю».

Страждає й когнітивна сфера: знижується увага, пацієнту важко зосередитися, погіршуються пам'ять, операційні функції (нерішучість, важко визначити пріоритети, важко щось планувати, приймати елементарні рішення), знижується швидкість психомоторних реакцій (загальмованість, вповільнене мовлення, паузи в реченнях).

Змінюється поведінка: хворий намагається уникати ситуацій, що нагадують про стрес, порушуються патерні сну і денного функціонування, звужується соціальне коло, підвищується рухова активність («метушливість», «топтання на місці»).

В обстежуваної пацієнтки відмічено всі прояви тривоги — фізичні, емоційні, когнітивні та поведінкові.

У результаті замикається хибне коло: неліковаана тривога провокує розвиток соматичних захворювань (цереброваскулярної патології, ІХС, бронхіальної астми тощо), а наявність останніх — ще більше підсилює тривогу.

План обстеження:

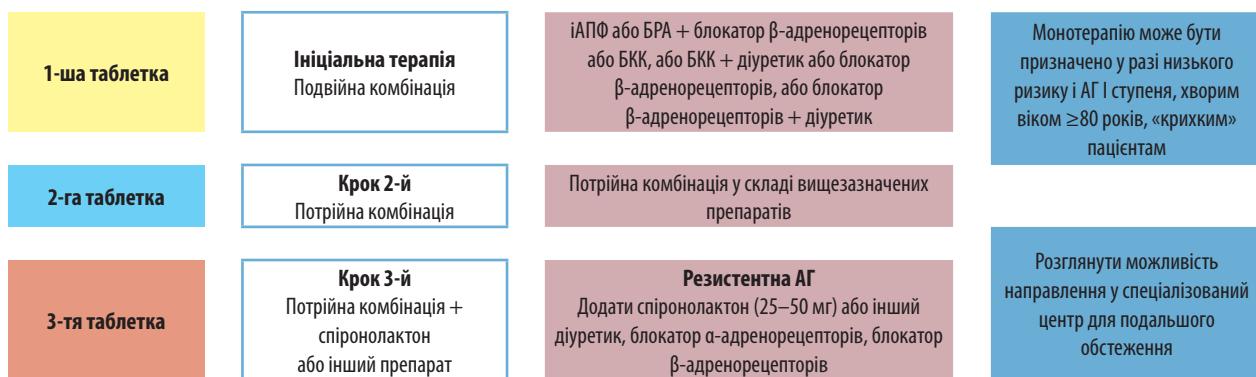
- лабораторне обстеження за протоколом АГ і ЦД;
- визначення рівня тиреотропного гормону;
- загальний аналіз сечі;
- визначення рівня NT-pro BNP;
- ехоКГ з визначенням індексу маси міокарда ЛШ, індексу об'єму лівого передсердя, показників діастолічної функції ЛШ: Е, А, Е/А, Е'/Е', швидкості трикуспіdalної регургітації, діаметра нижньої порожнистої вени та її спадіння на вдиху;
- мультиспіральна КТ коронарних артерій;
- домашній моніторинг АТ вранці та ввечері за правилами із записом;
- визначення рівня глюкози у плазмі венозної крові, проведення глюкозотolerантного тесту, визначення рівня глікозильованого гемоглобіну;
- визначення альбумінурії, співвідношення альбумін/креатинін;
- електроенцефалографія;
- визначення рівня кортизолу та швидкості його зростання, рівня адреналіну;
- Бостонський тест стресостійкості, індекс адаптації до стресового впливу;
- повторна консультація з результатами через 10–14 днів.

Чи потрібно одразу призначити лікування чи очікувати на результати додаткових досліджень?

Оскільки пацієнтика має підвищений АТ і підохру на наявну ІХС, слід призначити терапію ще до її повторного візиту. Загалом рекомендації щодо ведення пацієнтів із АГ визначають пріоритетність застосування фіксованих комбінацій (рис. 3). У випадку, що розглядається, має бути призначена подвійна фіксована комбінація БРА + блокатор β -адренорецепторів або БКК. Вбачається за доцільне призначити пацієнці фіксовану комбінацію на основі валсартану та амлодіпіну, аби одразу взяти під контроль АТ. Попередньо у хворої наявні ознаки СН із гіперволемією, тому є обґрунтованим призначення петлевих діуретиків задля досягнення умов еволовемії. Оскільки є підохра на ІХС, пацієнці рекомендовано мати при собі нітрогліцерин, хоча, аналізуючи наявні дані, швидше за все має місце неішемічний компонент стосовно скарг, пов'язаних із більовими відчуттями в ділянці серця.

Аби призначити ефективну антигіперглікемічну терапію, яка впливатиме на віддалені результати та подальший перебіг ЦД або порушення вуглеводного обміну, звичайно, потрібні результати додаткових обстежень. Оскільки є впевненість, що в пацієнтки має місце інсульнорезистентність, можна призначити оригінальний препарат метформіну Глюкофаж XR в дозі 500 мг. Після дообстеження, якщо буде виявлено переддіабет чи ЦД 2-го типу, дозу препарату можна буде дотитувати.

Щодо порушень психоемоційної сфери: тривожний стан у пацієнтки, ймовірно, виходить за рамки фізіоло-

Рисунок 3 Стратегія фармакотерапії при коморбідних АГ та ІХС

Тут і далі: iАПФ — інгібітор ангіотензинпретворювального ферменту, БРА — блокатор рецепторів ангіотензину II, БКК — блокатор кальцієвих каналів.

гічної тривоги. Є сенс провести додаткові обстеження для оцінки якості її життя взагалі, використовуючи, наприклад, шкалу оцінювання впливу стресу Т.Н. Holmes, R.H. Rahe (1967) [5], Бостонський тест стресостійкості або шкалу «Оцінка якості життя» О.С. Чабана. Треба розуміти, що кінцева мета лікування — продовжити життя пацієнтки, покращити її функціональний стан і зробити так, щоб хвороба, яку почали контролювати, не привела до катастрофічних наслідків.

Початкове лікування:

- валсартан/амлодипін (Діфорс 160) 160/5 мг 1 раз на добу вранці під контролем AT₁;
- торасемід 10 мг натоще з вимірюванням добової кількості сечі;
- нітроліцерин під язик при нападі болю за грудиною з оцінкою ефекту;
- дієта з обмеженням солі, вуглеводів, що легко засвоюються, калоражу і розміру порцій. Зменшення маси тіла на 10–15% протягом 6 міс.;
- ходьба пішки 150 хв на тиждень, за потреби із зупинками;
- метформін (Глюкофаж XR), починаючи з дози 500 мг під час вечірі, після дообстеження дотитрувати дозу до 2000 мг. Корекція лікування — під час наступної консультації;
- психотерапія, антистрес-менеджмент, психоосвіта, за результатами клінічного інтерв'ю та даних психологічного тестування — можливо, адаптогени, антидепресанти 1-ї лінії вибору.

На чому ґрунтуються вибір терапії, яку призначено пацієнти?

Щодо призначення лікарем-кардіологом комбінації валсартан/амлодипін (Діфорс 160) слід зазначити таке: по-перше, серед блокаторів рецепторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) саме сартани мають додаткову перевагу над iАПФ щодо селективної блокади рецепторів ангіотензину I типу та опосередкованої стимуляції рецепторів ангіотензину II типу, що супроводжується додатковими превентивними механізмами (рис. 4). Зокрема, відсутність впливу на брадікінін-калікреїн-кінінову систему зумовлює мінімальну кількість побічних явищ, пов'язаних із призначенням сартанів, що зіставна з плацебо, відсутність ефекту «вислизання» нейрогормональної дії та ін. (табл. 3). Зниження AT має бути сталою і тривати щонайменше 24 год. Валсартан забезпечує плавне зниження AT з етапом накопичення без

Таблиця 3 Порівняльна характеристика блокаторів РААС

БРА	iАПФ
Максимально повне блокування негативного впливу ангіотензину II	Неповна блокада синтезу ангіотензину II
Стимуляція захисних ефектів через AT ₂ -рецептори	Одночасне зниження захисних ефектів ангіотензину II (через AT ₂ -рецептори)
Відсутність впливу на брадікінін-калікреїн-кінінову систему	Порушення деградації брадікініну (підвищення синтезу простацикіну та оксиду азоту)
Низька кількість побічних ефектів, зіставна з плацебо	Кашель в 5–7% випадків
Відсутність ефекту «вислизання»	Ефект «вислизання» нейрогормональної дії

Рисунок 4 Дія БРА на рецептори

AT₁ — рецептори ангіотензину I типу, AT₂ — рецептори ангіотензину II типу.

піків, які інколи відмічають як ефект 1-ї дози при застосуванні iАПФ. Слід зазначити, що валсартан має найбільшу доказову базу серед усіх сартанів. Щодо комплаєнсу: якщо порівнювати всі антигіпертензивні препарати, то найменшу кількість відмови виявляють саме при застосуванні валсартану [6]. Крім того, дослідження VALVACE показало, що прийом валсартану знижує частоту реєстенозів за рахунок зменшення вираженості запально-го процесу в атеросклеротичній бляшці [7], що актуально для пацієнтки Г.І. з урахуванням підозри на наявність у неї ІХС. Порівняльна оцінка клінічної ефективності БРА та iАПФ у когортному дослідженні D. Ко та співавторів (2019) у популяції пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, свідчить, що прийом сартанів асоційований з нижчими показниками несприятливих клінічних сер-

цево-судинних наслідків [8]. По-друге, БКК вважають золотим стандартом у структурі призначення антигіпертензивної терапії, і амлодипін — ключовий і найбільш вивчений представник цього класу як у пацієнтів із АГ та додатковими факторами ризику, так і пацієнтів із ІХС та АГ, в яких отримані переконливі докази щодо зниження ризику тяжких серцево-судинних подій. Саме це стало додатковим важелем при призначенні пацієнті саме та-кої антигіпертензивної терапії.

З боку лікаря-ендокринолога вибір молекули валсартану пацієнті, з урахуванням ймовірної наявності в ней переддіабету або ЦД, зумовлений також тим, що, за даними метааналізу W.J. Elliott, P.M. Meyer (2007), застосування валсартану знижує ризик розвитку ЦД на 43% [9]. Тобто на тлі застосування валсартану пацієнти з наявною інсулінорезистентністю або переддіабетом мають високі шанси уникнути розвитку ЦД, що є значною перевагою для пацієнтів.

Щодо терапії психоемоційних розладів: призначення лікаря-психіатра повинні базуватися не тільки на результатах скринінгових шкал, але й даних клінічного інтер'ю, адже лікування має бути призначено тільки після встановлення діагнозу. Лікар поліклініки звернув увагу на прояви тривожного синдрому у пацієнтки, але треба розуміти, чи пов'язані наявні емоційні проблеми з соматичною патологією (серцево-судинною, ендокринною), чи це окремий коморбідний розлад? Якщо буде встановлено, що у пацієнтки наявний тривожний розлад (не тривожний синдром), то терапію слід призначати згідно з відповідними клінічними стандартами лікування. У багатьох подібних випадках лікарі-інтерністи самостійно призначають пацієнтам бензодіазепіни — і роблять велику помилку, адже це лише короткофокусна терапія, «швидка допомога», а не лікування. Іншим питанням, на яке треба звернути увагу, є те, що ціла низка лікарських засобів здатна викликати симптоми депресії, особливо при застосуванні протягом тривалого часу. Серед них представники груп антигіпертензивних препаратів, серцевих глікозидів, гормональних препаратів, антиконвульсантів, анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів, антибіотиків, протитуберкульозних засобів. Тому лише після підтвердження у пацієнтки тривожно-депресивного розладу слід обирати лікування згідно з міжнародними рекомендаціями [10], національним протоколом з урахуванням усіх можливих побічних ефектів. Наприклад, один із найпотужніших антидепресантів, міртазапін, асоційований зі збільшенням маси тіла. Найбільш ефективні та безпечні серед антидепресантів, рекомендованих національним протоколом у якості 1-ї лінії терапії, — агомелатин (якщо не спровокована печінка), есциталопрам, сертрапін або препарат подвійної дії венлафаксин.

Тож психотерапія пацієнта з тривожним розладом повинна проводитися на всіх рівнях медичної допомоги: лікар-інтерніст, психолог проводять заходи низької інтенсивності (наприклад психосвіта, навчання деяким прийомам для швидкого заспокоєння, як-от: «розходження рук», «політ», «сходження рук», «левітація руки» та ін.), а сертифіковані фахівці — психіатр, психотерапевт, медичний психолог — здійснюють втручання високої інтенсивності згідно з протоколами та алгоритмами психотехнік. Потенційно корисні втручання для таких пацієнтів — дозована фізична активність, гігієна сну, тілесна терапія (масаж, акупунктура, м'язова релаксація та ін.), медитація,

йога (втручання, які змінюють самоусвідомлення пацієнта як нехворого, формують відповідальнє ставлення до свого здоров'я).

Під час візиту через 2 тиж:

- біль у грудній клітці начебто зменшився, нітрогліцерин не приймала;
- набряки зникли;
- АТ протягом останніх 3 днів: 135–139/92–94 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 66 уд./хв;
- глюкоза у плазмі венозної крові натоще 7,8 ммоль/л, глікозильований гемоглобін 7,4%;
- тиреотропний гормон 1,24 мкОд/мл;
- креатинін 113 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації 50 мл/хв/1,73 м², аланінамінотрансфераза 80 Од./л, аспартатамінотрансфераза 50 Од./л;
- загальний холестерин 3,5 ммоль/л, тригліциди 1,8 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів високої щільноті 1,0 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільноті 3,6 ммоль/л;
- мікроальбумінурія 38,4 мг/дл;
- NT-pro BNP 410 пг/мл;
- ехоКГ: ФВ ЛШ 58%, індекс маси міокарда ЛШ 125 г/м², індекс об'єму лівого передсердя 36 мл/м², Е/ε' 11 см/с, діаметр нижньої порожнистої вени 22 мм, середній тиск у легеневій артерії 37 мм рт. ст.;
- мультиспіральна КТ коронарних артерій: стеноз правої коронарної артерії й огинаючої гілки лівої коронарної артерії до 50%, індекс Агатсона 90;
- рівень тривоги знизився за суб'єктивною оцінкою і результатами шкалювання.

Остаточний діагноз:

«Гіпертонічна хвороба III стадії, 2-го ступеня, ризик IV. ІХС: атеросклероз коронарних артерій (стеноз правої коронарної артерії й огинаючої гілки лівої коронарної артерії), хронічна СН зі збереженою ФВ ЛШ (58%), стадія С, II функціональний клас за NYHA. Цукровий діабет 2-го типу, вперше виявлений. Хронічна хвороба нирок ЗА стадії. Ожиріння 2-го ступеня. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Тривожний синдром помірної вираженості».

Чи правильно встановлений остаточний діагноз і як з урахуванням даних додаткових обстежень скоригувати подальше лікування пацієнтки?

Щодо ІХС, наявність якої спочатку ставилася під сумнів, слід зазначити, що дані мультиспіральної КТ свідчать про ймовірну її наявність, але вона не є домінуючою.

З точки зору лікаря-ендокринолога, діагноз встановлений правильно. Звертає на себе увагу, що рівень тиреотропного гормону у пацієнтки нормальний, тобто надмірна маса тіла не зумовлена порушенням функції щитоподібної залози. З урахуванням підтвердженої ЦД 2-го типу, наявності ураження нирок стан такої пацієнтки, безумовно, викликає стурбованість. Успіх лікування в таких випадках залежить від ретельного виконання пацієнтом рекомендацій лікаря. Щодо антигіперглікемічної терапії: пацієнти вже призначено Глюкофаж XR, адже, за рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) 2022 р., препаратом 1-ї лінії у таких пацієнтів є метформін [11]. У пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику можна рекомендувати інгібітори натрійзалежного катранспор-

тера глюкози 2-го типу або агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1. У сучасних настановах зазначено, що метформін кожному пацієнту з ЦД 2-го типу має бути призначено «за замовчуванням».

У пацієнтки наявна інсулінорезистентність: її клітини «голодують», не отримуючи глюкози, тому що вони резистентні до інсуліну, який виділяє підшлункова залоза. Оригінальний метформін Глюкофаж XR знижує вивільнення глюкози в печінці, підсилює використання глюкози м'язами, зменшує всмоктування глюкози в кишечнику, гальмує синтез глюкози з білків та жирів, підвищує чутливість периферичних рецепторів до інсуліну, позитивно впливає на ліпіди крові. Крім того, важливою особливістю препарату є його кардіопротекторна дія, доведена 65-річною історією дослідження цього препарату.

Оригінальний метформін Глюкофаж XR має низку переваг порівняно з генеричними препаратами: абсолютна довіра пацієнтів (за даними опитування, 96,5% пацієнтів надають перевагу оригінальному препарату), кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту при його застосуванні менша на 53%, кількість випадків діареї — на 77%. До того ж зручність прийому 1 раз на добу підвищує вірогідність того, що пацієнт буде дотримуватися рекомендацій.

Існує міф про те, що у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) має бути відмінений метформін — це не так. У **табл. 4** представлена інформація Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) 2016 р., в яких випадках слід залишити, а в яких — відмінити прийом препарату. У цьому разі пацієнти слід не тільки залишити прийом метформіну, а й дотитрувати дозу до 2000 мг/добу, з подальшим спостереженням за функцією нирок.

Слід пам'ятати про підтверджені в дослідженнях переваги метформіну щодо зниження загальної і серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН. Так, застосування метформіну асоціювалося зі зниженням ризику смерті від усіх причин на 51%, серцево-судинної смерті на 51%, комбінованих серцево-судинних подій на 44% та тяжких захворювань нирок на 33% [12].

Необхідно відзначити виражений нефропротекторний ефект препарату Діфорс 160 за рахунок того, що валсартан знижує ризик ниркових ускладнень на 42,5%. При його застосуванні уповільнюється зниження ниркової функції та зменшується необхідність у нирковозамісній терапії [13].

При призначенні антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ХХН та зниженою швидкістю клубочкової фільтра-

Таблиця 4 Застосування метформіну при ХХН

Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/1,73 м ²	Дія
>60	Немає протипоказань з боку нирок до застосування метформіну Щорічний контроль функції нирок
<60 і >45	Продовжувати застосування Посилити моніторинг функції нирок (кожні 3–6 міс)
<45 і >30	Метформін призначають з обережністю Застосовують нижчу дозу (наприклад 50% або половину максимальної дози) Ретельно стежать за функцією нирок (кожні 3 міс)
<30	Припиняють прийом метформіну

ці є важливі відмінності щодо застосування іАПФ і БРА. У даному клінічному випадку немає сумнівів у доцільноті призначеної антигіпертензивної терапії. Але щодо застосування, зокрема іАПФ, є певні обмеження. Необхідно враховувати такі важливі параметри, як швидкість клубочкової фільтрації, співвідношення альбумін/креатинін, показник альбумінурії, тому що на них у тому числі ґрунтуються вибір антигіпертензивної терапії.

Чи потрібно призначити додаткове лікування пацієнти з урахуванням даних ліпідного профілю крові?

Наявний ЦД передбачає застосування статинів, більше того — має бути призначений інтенсивний режим статинотерапії. Найбільший ефект виявляє розувастатин (Клівас 20), який пацієнта має приймати 1 раз на добу. Щодо побоювань деяких лікарів стосовно призначення статинів пацієнтам із ЦД — це досить давно спростований міф, адже насправді у статинів набагато більше переваг, ніж побічних дій. Статини, поряд із антигіперглікемічними та антигіперплікемічними препаратами, повинні бути призначені таким пацієнтам в обов'язковому порядку. Це ти препарати, які подовжують життя пацієнтів і знижують ризик серцево-судинних ускладнень.

Також, зважаючи на результати додаткових обстежень, є підґрунтя для призначення пацієнти антиагрегантної терапії.

Чи потрібна інтенсифікація зниження рівня глюкози в крові за допомогою нових молекул, які знайшли своє місце не тільки в ендокринології, але й кардіології?

Так, пацієнти можна рекомендувати інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу з метою нефропротекції і досягнення компенсації ЦД, але, оскільки вона має ще й атеросклеротичне захворювання, можна розглянути й агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 — досить вартісний, але доказовий варіант терапії.

Згідно із сучасними рекомендаціями у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику, з ХХН або СН відразу на старті можна призначити метформін з інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. У даному випадку це може бути, наприклад, дапагліфлозин, враховуючи результати дослідження DAPA-CKD [14].

Підсумовуючи, що можна порадити сімейним лікарям, якщо до них на прийом потрапить подібний пацієнт?

1. Слід пам'ятати, що ЦД — хронічне безперервно прогресуюче захворювання, і лікар разом із пацієнтом 50:50 повинні контролювати його перебіг. Необхідно своєчасно виявити захворювання, призначити антигіперглікемічну терапію, досягати цільових показників рівня глюкози в крові натще, глікозильованого гемоглобіну, постпрандіальної глікемії. Фокус терапії пацієнтів із АГ, ЦД, ХХН та тривожним розладом має бути спрямованій на подовження їхнього життя, підвищення його якості та профілактику ускладнень. Таким пацієнтам необхідно обов'язково призначати антигіпертензивну терапію, статинотерапію. Не слід зупинятися на неефективних дозах, обов'язково доводячи дозу до терапевтично ефективної.

2. В умовах сьогодення тривога стосується великої кількості людей, і пацієнтів із хронічним стресом стає все

більше. Сімейний лікар вже на першому візиті може допомогти знизити рівень тривоги у пацієнта. Рекомендовано використання скринінгових шкал (хоча би HADS), елементів психоосвіти, доступних психотехнік, надання роз'яснень щодо зміни способу життя. Пацієнта (і, за можливості, родичів) слід залучати до терапії: пацієнт повинен бути співучасником лікувального процесу. Пояснення пацієнтам слід робити простою мовою, схемами, малюнками, не вводити заборону і не лякати.

3. До таких пацієнтів необхідний командний підхід. Залучення вузьких спеціалістів і призначення обґрунтованого лікування дозволять подовшити життя пацієнтів, покращити його якість і знизити ризик розвитку ускладнень.



UA-DIFO-PUB-042023-020

Список використаної літератури

1. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. (2020) 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
2. ESC Clinical Practice Guidelines (2019) 2019 Guidelines on Chronic Coronary Syndromes. www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes.
3. Gulati M., Levy Ph.D., Mukherjee D. et al. (2021) 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 144(22). doi.org/10.1161/CIR.0000000000001029.
4. ESC Clinical Practice Guidelines (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure.
5. Holmes T.H., Rahe R.H. (1967) The Social Readjustment Rating Scale. *J. Psychosom. Res.*, 11(2): 213–218.
6. Mancia G., Parodi A., Merlini L., Corrao G. (2011) Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. *J. Hypertens.*, 29(5): 1012–1018. doi: 10.1097/JHH.0b013e32834550d0.
7. Peters S., Trümmel M., Meyners W. et al. (2005) Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation — results of the VALVACE trial. *Int. J. Cardiol.*, 98(2): 331–335. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.062.
8. Ko D., Azizi P., Koh M. et al. (2019) Comparative effectiveness of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with prior myocardial infarction. *Open Heart*, 6(1): e001010. doi: 10.1136/openhrt-2019-001010.
9. Elliott W.J., Meyer P.M. (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 369(9557): 201–207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
10. Kennedy S.H., Lam R.W., McIntyre R.S.; CANMAT Depression Work Group (2016) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue Canadienne de Psychiatrie*, 1–21 p.
11. American Diabetes Association (2022) Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin. Diabetes*, 40(1): 10–38. doi: 10.2337/cd22-as01.
12. Charytan D.M., Solomon S.D., Ivanovich P. et al. (2019) Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes. Metab.*, 21(5): 1199–1208. doi: 10.1111/dom.13642.
13. Yasuda T., Endoh M., Suzuki D. et al.; KVT Study Group (2013) Effects of valsartan on progression of kidney disease in Japanese hypertensive patients with advanced, predialysis, chronic kidney disease: Kanagawa Valsartan Trial (KVT). *Hypertens. Res.*, 36(3): 240–246. doi: 10.1038/hr.2012.183.
14. Heerspink H.J.L., Stefnsson B.V., Correa-Rotter R. et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.



ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ

Torasemide



- Сучасний петльовий діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю*
- Має високу біодоступність*

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід-Дарниця.

Інформація призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Торасемід-Дарниця. Склад: дюча речовина торасеміде; 1 таблетка містить торасеміду 5 мг або 10 мг; допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремний діоксид калійний безводний, магній стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого або майже білого колірбу, продовгуватої форми, з рискою та фаскою з двох сторін. Фармакотерапевтична група. Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код ATХ C03 А04. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Торасемід діє як салуретик, діє пов'язана з пригніченням ренальнної абсорбції іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. У людей діуретичний ефект швидко досягає свого максимуму впродовж перших 2-3 годин після парентерального та перорального застосування відповідно і залишається постійним упродовж майже 12 годин. У здорових пробандів у діапазоні доз 5-100 мг спостерігалося пропорційне до логарифма дози збільшення діурезу (петльова активність діуретика). Збільшення діурезу спостерігалося навіть у випадках, коли інші сечогінні засоби, наприклад, дистально діючі діуретики гіазидового ряду вже не чинили потрібного ефекту, наприклад, при нирковій недостатності. Завдяки такому механізму дії торасемід сприяє зменшенню наявності антигіпертензивної дії торасеміду зменшує провал захворювання та покращує функціонування міокарда за рахунок зменшення пре- та постнавантаження. Після перорального застосування антигіпертензивна дія торасеміду розвивається поступово, починаючи з першого тижня після початку лікування. Максимум антигіпертензивної дії досягається не пізніше, ніж через 12 тижнів. Торасемід знижує артеріальний тиск за рахунок зниження загального периферичного опору судин. Цей вплив пояснюється нормалізацією порушеного електролітного балансу, головним іном за рахунок зменшення підвищеної активності вільних іонів кальцію у клітинах м'язів артеріальних судин, що було виявлено у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Вірогідно, цей вплив знижує підвищено сприйнятливість судин до ендогенних вазопресорних речовин, наприклад, катехоламінів.

Показання. Для дозування 5 мг: ессенціальна гіпертензія. Для дозування 5 мг та 10 мг: лікування та профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дючої речовини, до лікарських засобів сульфонілісечовин та до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу Торасемід-Дарниця. Ниркова недостатність з анурією. Печікова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Плоніатремія. Гіпокаліємія. Аритмія. Значне порушення сечовипускання, наприклад, внаслідок півтріофіт передмікрохової запози.Період годування грудими.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Якому петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних доказової медицини

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Анотація. Діуретики належать до терапії 1-ї лінії артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, набряків, підтримання цільового артеріального тиску при хронічній хворобі нирок, зменшення набряків при нефротичному синдромі. Майже кожна з вищезазначених патологій є підґрунтам для застосування петльових діуретиків. Торасемід має чіткий дозозалежний ефект, тривалий період напівлівлення, комбінований печінково-нирковий шлях екскреції, незначний вплив на екскрецію калію та характеризується хорошим профілем безпеки та переносимістю. Результати досліджень, систематичні огляди та метааналізи впевнено доводять клінічні переваги застосування торасеміду: покращання функціонального класу за класифікацією NYHA, зниження вірогідності повторних госпіталізацій з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності, потенційне зниження смертності. Такі фармакологічні особливості та велика доказова база ефективності та безпеки роблять торасемід петльовим діуретиком вибору при веденні хворих із серцевою недостатністю, набряковим синдромом.

Ключові слова: петльові діуретики, торасемід, серцева недостатність, набряки.

Вступ

Діуретики належать до терапії 1-ї лінії артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, набряків, підтримання цільового артеріального тиску при хронічній хворобі нирок, зменшення набряків при нефротичному синдромі [1–4]. Як правило, експерти не уточнюють назву діуретичного препарату, обмежуючись рекомендацією групи діуретиків (тіазидоподібні, петльові та ін.). Усі вищезазначені патології є підґрунтами для застосування петльових діуретиків. Найчастіше клініцисти надають перевагу призначенню фуросеміду: дані тривалого спостереження 274 515 хворих із СН свідчать, що під час стаціонарного лікування 92% (251 472) пацієнтів отримують петльові діуретики, при цьому 87% — фуросемід, 0,4% — торасемід, 10% — комбінацію декількох діуретиків [5].

Незважаючи на наведені статистичні дані, протягом останніх років усе частіше лунають заклики щодо зміни розповсюджені парадигми застосування фуросеміду й переходу до активного клінічного застосування торасеміду [5, 6]. Такі думки, як правило, ґрунтуються на фармакологічних особливостях цих петльових діуретиків та даних доказової медицини.

Фармакологічні властивості петльових діуретиків

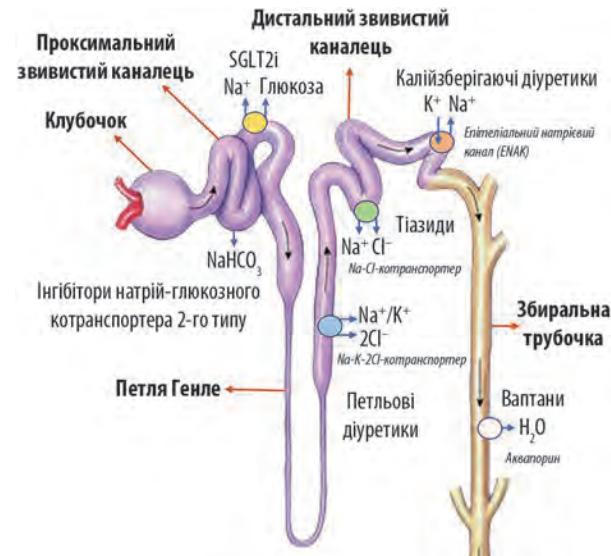
Сучасний спектр діуретичних препаратів досить великий, і їх фармакологічні властивості відіграють велику роль у виборі конкретного засобу. Зазвичай механізми дії діуретиків зумовлені місцем їх дії у нефроні (рис. 1). Петльові діуретики пригнічують систему комбінованого транспорту іонів Na^+ , K^+ , Cl^- в апікальній мембрані проксимального звивистого каналця петлі Генле, тому відомі представники цієї групи — фуросемід, торасемід — інгібують котранспортер $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ та забезпечують підвищення екскреції натрію, хлориду із сечею та пов'язаного з цим діурезу, знижують реабсорбцію Na^+ , Cl^- [7]. Незважаючи на схожий механізм дії, діуретики істотно відрізняються за своїми фармакологічними властивостями (таблиця).

Порівняння основних фармакологічних властивостей петльових діуретиків свідчить на користь торасеміду. Йому притаманний чіткий дозозалежний ефект з незмінним роз-

поділом препарату у крові, що зумовлює швидкість розвитку та прогнозованість діуретичного ефекту. Тривалий період напівлівлення забезпечує тривалу клінічну дію порівняно з іншими діуретиками, а комбінований печінково-нирковий шлях екскреції забезпечує діуретичний ефект при хронічній СН (ХСН), печінковій недостатності з мінімальною вірогідністю розвитку небажаних побічних дій, асоційованих з кумуляцією. Менша спорідненість з альбуміном, на відміну від фуросеміду, є гарантам збереження сечогінної активності торасеміду навіть при гіпоальбумінемії та протеїнурії; незначний вплив на екскрецію калію асоційований з мінімальним ризиком виникнення небажаних явищ, спровокованих гіпокаліємією [8, 9]. Прискорення діурезу незалежно від прийому їжі робить лікування більш комфортним для пацієнтів.

Терапія торасемідом має додаткові переваги, які описані відносно нещодавно; одна з них полягає у здатності препарату інгібувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). Переконливо доведено, що перебіг СН

Рисунок 1 Будова нефрона та зони дії діуретиків [6]



Таблиця Фармакологічні властивості петльових діуретиків [8, 9]

Характеристика	Фуросемід	Торасемід
Відносна сила дії	1×	2×
Елімінація	50% нирки, 50% печінка	80% печінка, 20% нирки
Біодоступність, %	10–100 (в середньому — 50)	80–100
Пероральне:внутрішньовенне введення	2:1	1:1
Час до початку дії, хв	60	60
Пікова сироваткова концентрація, год	1	1
Залежність абсорбції від прийому їжі	Так	Ні
Період напівжиття, год	Норма Ниркова дисфункція Печінкова дисфункція СН	2 2,8 2,5 2,7
Тривалість дії, год	6–8	6–16
Зниження виведення калію	Ні	Так

Синім кольором відзначено клінічно важливі переваги.

асоційований із активацією РААС: трансформацією ангіотензиногену в ангіотензин I, ангіотензин II за допомогою ангіотензинпреретворюального ферменту [8]. Впливаючи на receptor ангіотензину I, ангіотензин II сприяє зростанню синтезу та секреції альдостерону, атерогенезу, проліферації ендотеліальних гладких м'язових клітин, звуженню судин, пригніченню апоптозу, підвищенню активності оксидативного стресу.

Циркулюючий альдостерон з'єднується з локальними receptorами міокарда, провокуючи виникнення в ньому запальної реакції, загибель міокардіоцитів, розвиток фіброзу, гіпертрофії, дисфункції лівого шлуночка та прогресування СН. На тлі гіперальдостеронемії відбувається затримка натрію, виводиться калій, підвищується активність перекисного окиснення, прогресує ендотеліальна дисфункція, активуються апоптоз та синтез прозапальних цитокінів [8]. Призначення торасеміду асоційоване з розвитком багатоспрямованої кардіопротекторної дії: він інгібує деякі несприятливі ефекти ангіотензину II, пригнічує секрецію альдостерону та попереджує зв'язування альдостерону з receptorами міокарда.

Іншою перевагою торасеміду вважають його здатність інгібувати міокардіальний фіброз завдяки блокаді альдо-

стеронових receptorів, що дозволяє сповільнити прогресування ХСН, покращити функціональну активність кардіоміоцитів та підвищити виживання хворих [10]. Існують дані, які демонструють наявність у торасеміду певної антипротеїнуричної дії, що дозволяє зменшити втрати білка з сечею [11].

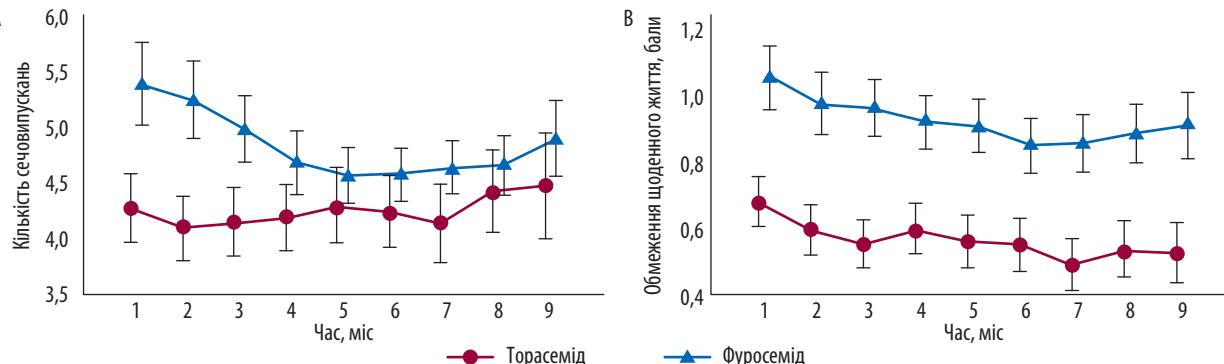
Клінічна ефективність торасеміду: доказова база

Результати проспективного рандомізованого неконтрольованого дослідження, в якому взяли участь хворі на ХСН із II–IV функціональним класом (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association — NYHA), свідчать, що прийом як торасеміду ($n=122$), так і фуросеміду ($n=115$) протягом 9 міс сприяє покращенню клінічного стану [12]. Терапія торасемідом асоційована з вірогідно малою кількістю сечовипускань через 3; 6 та 12 год після прийому діуретика ($p<0,001$ в усіх випадках), меншим числом ургентних позивів до сечовипускання ($p<0,001$) порівняно з фуросемідом (рис. 2). Встановлено, що прийом торасеміду сприяє достовірному зменшенню ФК за класифікацією NYHA на відміну від фуросеміду; торасемід має кращий профіль переносимості ($p=0,0001$) та не обмежує щоденний розпорядок життя ($p=0,0002$) порівняно з фуросемідом, тобто застосування торасеміду дозволяє підтримувати вищу якість життя [12].

Дослідження TORNADO підтвердило, що 3-місячна терапія торасемідом не тільки сприяє покращенню ФК за NYHA, але й вірогідно зменшує затримку рідини та забезпечує збільшення дистанції, яку здатні пройти хворі під час 6-хвилинного тесту, порівняно з фуросемідом (рис. 3). Отримані дані вчені пояснили здатністю торасеміду виводити надмірну кількість рідини з організму, що сприяє зменшенню маси тіла та поліпшенню здатності пересуватися [13].

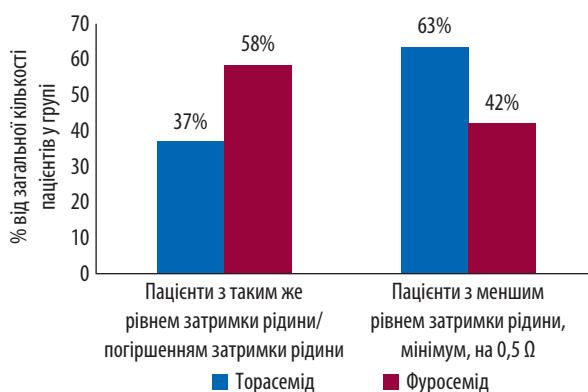
Нерандомізоване постмаркетингове дослідження TORIC, в якому взяли участь хворі на ХСН II–III ФК за NYHA ($n=1377$), довело вірогідне зменшення ФК у пацієнтів, які протягом 12 міс отримували торасемід, порівняно з фуросемідом (45,8 та 37,2% відповідно; $p=0,00017$). Констатовано значне зниження сироваткового рівня калію в групі торасеміду ($n=102$; 17,9%) на відміну від групи торасеміду ($n=95$; 12,9%; $p=0,013$), та підтверджено високий рівень безпеки, хорошу переносимість торасеміду [14]. Дослідження мало ще одну особливість: в ньому вперше зафіксовано зниження рівня смертності ($n=17$; 2,2%) на тлі лікування торасемідом порівняно з фуросемідом/іншими діуретиками ($n=27$; 4,5%; $p<0,05$) (рис. 4).

Рисунок 2 Клінічні особливості застосування торасеміду та фуросеміду у хворих із СН [12]



A — кількість сечовипускань протягом 6 год після прийому діуретика; міжгрупова різниця — $p<0,000001$; B — обмеження щоденного життя на тлі прийому діуретика за оцінками пацієнтів (0 — немає, 1 — невелике, 2 — помірне, 3 — тяжке обмеження); міжгрупова різниця — $p<0,001$.

Рисунок 3 Результати дослідження TORNADO: порівнювальна здатність торасеміду та фуроsemіду зменшувати набряки [13]



Нещодавно завершене дослідження TRANSFORM-HF не підтвердило здатність діуретиків вірогідно впливати на показники смертності стаціонарних хворих із СН ($n=2859$) [15]. На тлі діуретичної терапії, яка тривала протягом 17,4 міс, у групі торасеміду померли 26,1% хворих, у групі фуроsemіду — 26,2% (відношення ризиків 1,02; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,89–1,18). Дослідники не зафіксували вірогідних міжгрупових відмінностей у рівні смертності від усіх причин на тлі прийому торасеміду та фуроsemіду (47,3 проти 49,3% відповідно) [15].

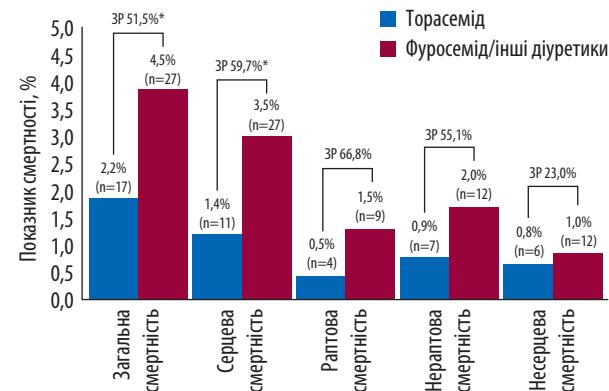
Систематичний огляд та метааналіз 18 рандомізованих контролюваних досліджень (РКД) ($n=1598$) довів більш значне зростання об'єму сечі на тлі прийому 20 мг торасеміду (стандартна різниця середніх $-0,78$; 95% ДІ $-1,52...-0,053$; $p=0,036$) порівняно з 40 мг фуроsemіду [16]. Торасемід (10 та 10–20 мг) меншою мірою впливає на рівень каліємії, ніж фуроsemід 25–40 мг ($p=0,018$ та $0,023$ відповідно) [16].

Метааналіз 54 досліджень ($n=10\ 740$) свідчить, що торасемід сприяє вірогідному зниженню рівня мозкового натрійуретичного пептиду, а також об'ємної частки колагену, набряків, не чинячи значного впливу на швидкість клубочкової фільтрації [17]. Подібні дані зафіковані в іншому метааналізі, в якому також підтверджено незначне покращання рівня натрійуретичного пептиду та збільшення фракції викиду лівого шлуночка у хворих із СН на тлі терапії торасемідом [18].

Поліпшення ФК при ХСН на тлі прийому торасеміду визнано вірогідним: застосування цього діуретика асоційоване із достовірним зменшенням ФК за NYHA з III–IV до I–II ФК порівняно з фуроsemідом (72,5 проти 58%; відношення шансів (ВШ) 2,32; 95% ДІ 1,32–4,1; $p=0,004$; кількість хворих, яку необхідно пролікувати для досягнення потрібного ефекту (NNT)=5). Цю думку розділяють А. Miles та співавтори: «Терапія торасемідом сприяє вірогідному покращанню ФК за класифікацією NYHA порівняно з фуроsemідом (ВШ 0,73; 95% ДІ 0,58–0,93)» [19].

Переконливо доведено, що терапія торасемідом асоційована зі зниженням ризику повторних госпіталізацій. Відповідні дані отримані в метааналізі 9 РКД та 10 обсерваційних досліджень ($n=19\ 280$): 15-місячне лікування торасемідом дозволило знизити ризик госпіталізації з приводу СН порівняно з фуроsemідом (10,6 проти 18,4% відповідно; ВШ 0,72; 95% ДІ 0,51–1,03; $p=0,07$; NNT=23) [20]. Пероральний торасемід вірогідно зменшує тривалість стаціонарного лікування ($p<0,001$) та покращує фракцію викиду лівого шлуночка ($p=0,029$) [16]. Подібні результати

Рисунок 4 Результати дослідження TORIC: рівень смертності на тлі застосування різних діуретиків [14]



*Логістична регресія; $p<0,05$; ЗР — зниження ризику.

констатовані в іншому метааналізі: доведено, що прийом фуроsemіду зумовлює підвищення ризику повторних госпіталізацій з приводу СН (ВШ 2,16; 95% ДІ 1,28–2,64) [19].

Питання здатності торасеміду впливати на показники смертності залишається дискусійним. Так, мережевий метааналіз 12 досліджень наводить докази, що застосування торасеміду сприяє «відносно невеликому зниженню летальності» [18]. Зниження ризику кардіальної смерті на тлі застосування петлевих діуретиків підтверджено в роботі В. Abraham та співавторів: рівень серцево-судинної смертності на тлі прийому торасеміду й фуроsemіду становив 1,5 проти 4,4% відповідно (ВШ 0,37; 95% ДІ 0,20–0,66; $p<0,001$; NNT=40) [20]. Оновлений метааналіз 10 РКД і 4 обсерваційних досліджень ($n=8127$), дизайн яких припускає призначення фуроsemіду ($n=5729$) або торасеміду ($n=2398$) хворим із СН, наводить протилежні дані: вірогідна міжгрупова різниця в середніх показниках смертності не зафікована (ВШ 1,01; 95% ДІ 0,64–1,59) [19].

Запорукою ефективної діуретичної терапії є не тільки застосування діуретичних засобів згідно з положеннями настанов, а також призначення препаратів, які вироблені відповідно до діючих стандартів належної виробничої практики (good manufacturing practice — GMP) та підтвердили свою клінічну ефективність та безпеку. Обираючи сучасний петлевий діуретик, слід звернути увагу на торасемід, який представляє вітчизняний виробник — фармацевтична компанія «Дарниця», що має підтверджений у 2022 р. сертифікат відповідності вимогам GMP.

Торасемід під торговою назвою Торасемід-Дарниця представлений у двох формах випуску — таблетки (5 та 10 мг) та розчин (20 мг/4 мл), що надає можливість застосувати його в покроковій діуретичній терапії та, залежно від клінічної ситуації, обирати оптимальне дозування та найбільш доцільний спосіб введення.

На відміну від багатьох інших генеричних препаратів, що містять торасемід, Торасемід-Дарниця може навести докази біоеквівалентності оригінальному препарату. Таблеткова форма випуску препарату довела свою зіставність за процедурою bioequivalent. Підтвердження біоеквівалентності за цією процедурою допускають нормативні документи Всесвітньої організації охорони здоров'я, Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration), Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency), Міністерства охорони здоров'я України. Також доведено фармацевтичну еквівалентність

ін'єкційної форми Торасемід-Дарниця оригінальному торасеміду.

Торасемід має потенційні переваги над фуросемідом у багатьох аспектах лікування СН, набрякового синдрому. Сприятливий профіль дії торасеміду пов'язують з чіткою дозозалежністю діуретичного ефекту, відсутністю змін фармакокінетики при гіпоальбумінемії, протеїнурії, хронічній нирковій недостатності, а також з антиальдостероновим ефектом щодо попередження прогресування міокардіального фіброгенезу. Згідно з сучасною доказовою базою торасемід можна вважати петлевим діуретиком вибору при веденні хворих із СН, набряковим синдромом через його здатність покращувати ФК за NYHA, знижувати вірогідність повторних госпіталізацій з приводу СН та потенційний сприятливий вплив щодо зниження смертності.

Таким чином, призначаючи пацієнту петлевий діуретик та обираючи торасемід (Торасемід-Дарниця), лікарі можуть бути впевнені, що вони не тільки діють згідно з положеннями міжнародних настанов, але й застосовують ефективний препарат із гарантованою якістю, допомагаючи пацієнту заощадити кошти та підтримати вітчизняного виробника.



Список використаної літератури

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. (2019) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol Pol.*, 77(2): 71–159. doi: 10.5603/KP.2019.0018.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. (2022) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 75(6): 523. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.*, 99(3S): S1–S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J. et al. (2021) Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.*, 100(4): 753–779.
- Bikdelli B., Strait K.M., Dharmarajan K. et al. (2013) Dominance of furosemide for loop diuretic therapy in heart failure: time to revisit the alternatives? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61(14): 1549–1550. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.043.
- Escudero V.J., Mercadal J., Molina-Andújar A. et al. (2022) New Insights Into Diuretic Use to Treat Congestion in the ICU: Beyond Furosemide. *Front. Nephrol.*, 2: 879766.
- Peters A.E., Mentz R.J., DeWal D.T.A. et al. (2022) An evaluation of torsemide in patients with heart failure and renal disease. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 20(1): 5–11.
- Buggey J., Mentz R.J., Pitt B. et al. (2015) A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am. Heart J.*, 169(3): 323–333. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.009.
- Wargo K.A., Banta W.M. (2009) A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann. Pharmacother.*, 43(11): 1836–1847. doi: 10.1345/aph.1M177.
- López B., González A., Hermida N. et al. (2008) Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int. Suppl.*, (111): S19–S23.
- Trujillo H., Caravaca-Fontán F., Caro J. et al. (2021) The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. *Am. J. Nephrol.*, 52(6): 435–449. doi: 10.1159/000517020.
- Müller K., Gamba G., Jaquet F. et al. (2003) Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life. *Eur. J. Heart Fail.*, 5(6): 793–801. doi: 10.1016/s1388-9842(03)00150-8.
- Balsam P., Ozierański K., Marchel M. et al. (2019) Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: Preliminary results from the randomized TORNADO trial. *Cardiol. J.*, 26(6): 661–668. doi: 10.5603/CJ.a2019.0114.
- Cosín J., Díez J., TORIC Investigators (2002) Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.*, 4: 507–513. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00122-8.
- Mentz R.J., Anstrom K.J., Eisenstein E. et al. (2023) Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 329(3): 214–223. doi: 10.1001/jama.2022.23924.
- Sherif N.A., Morra M.E., Thanh L. et al. (2020) Torasemide versus furosemide in treatment of heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Eval. Clin. Pract.*, 26(3): 842–851. doi: 10.1111/jeep.13261.
- Eid P.S., Ibrahim D.A., Zayan A. et al. (2021) Comparative effects of furosemide and other diuretics in the treatment of heart failure: a systematic review and combined meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev.*, 26(1): 127–136.
- Zhao X., Ren Y., Li H. et al. (2019) The Effect of Diuretics on Patients with Heart Failure: A Network Meta-Analysis: Diuretics Effect on Heart Failure Patients. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 22(1): 270–280. doi: 10.18433/jpps30146.
- Miles J.A., Hanumanthu B.K., Patel K. et al. (2019) Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*, 20(6): 379–388. doi: 10.2459/JCM.0000000000000794.
- Abraham B., Megaly M., Sous M. et al. (2020) Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure. *Am. J. Cardiol.*, 125(1): 92–99.

Which loop diuretic to give preference to: review of evidence-based medicine data

T.L. Mozhyyna

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Abstract. Diuretics belong to the first-line therapy of arterial hypertension, heart failure, edema, maintenance of target blood pressure in chronic kidney disease, and reduction of edema in nephrotic syndrome. Almost each of the pathologies listed above is the basis for the use of loop diuretics. Torasemide has a strong dose-dependent effect, a long half-life, a combined hepatic-renal excretion, and a minor effect on potassium excretion, and it is characterized by a good safety profile and good tolerability. The results of trials, systematic reviews, and meta-analyses confidently prove the clinical benefits of using torasemide: improvement of functional class according to NYHA, reduction of the probability of repeated hospitalizations due to deterioration of the course of heart failure, potential reduction of mortality. Such pharmacological features and a reliable evidence base of effectiveness and safety make torasemide a loop diuretic of choice in the management of patients with heart failure and edema syndrome.

Key words: loop diuretics, torasemide, heart failure, edema.

Відомості про автора:

Можина Тетяна Леонідівна — кандидат медичних наук, лікар-консультант, Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна. orcid.org/0000-0001-8239-6093
E-mail: info@krakhmalova.com

Information about the author:

Mozhyyna Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8239-6093
E-mail: info@krakhmalova.com

Надійшла до редакції/Received: 05.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 07.04.2023

Щодо деяких захворювань та станів, які можуть бути причиною гострого порушення мозкового кровообігу

І.С. Зозуля¹, А.О. Волосовець¹, Б.Л. Пархоменко²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

²Інститут серця МОЗ України, Київ, Україна

Анотація. У лекції наведено захворювання, які рідко відмічаються, але призводять до розвитку цереброваскулярної або кардіоваскулярної патології (поліцитемія, вузликовий періартеріїт, коарктата аорти, синдром «обкрадання», артерії Такаясу, хвороба мойя-моя, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові тощо). Ці хвороби негативно впливають на стан мозкової гемодинаміки і часто зумовлюють гостре або хронічне порушення мозкового кровообігу. Завдання лікаря — виявити ці захворювання, провести диференційний діагноз, надати екстрену медичну допомогу і забезпечити лікування в багатопрофільному стаціонарі.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, кардіоваскулярна патологія, поліцитемія, вузликовий періартеріїт, коарктата аорти, синдром «обкрадання», артерії Такаясу, хвороба мойя-моя.

Судинні захворювання центральної нервової системи — одна з найчастіших причин тимчасової непрацездатності, інвалідизації та смертності населення. В економічно розвинених країнах серед причин смертності серцево-судинні захворювання займають 2-ге–3-те місце. Це визначає велику медико-соціальну значущість проблеми судинно-мозкової патології [1].

Найчастіше відмічають цереброваскулярну патологію (гостре (ХПМК) та хронічне порушення мозкового кровообігу (ХПМК)) при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії (АГ) та їх поєднанні, цукровому діабеті, системних захворюваннях сполучної тканини, хворобах системи крові, що призводять до підвищення її в'язкості, еритремії, макроглобулінемії тощо. Зареєстровані й деякі інші форми патології, які можуть викликати зміни загальної і локальної гемодинаміки і на цьому фоні — періодичні, а в подальшому — і хронічні, поступово прогресуючі прояви серцево-судинної і цереброваскулярної патології [2–6].

До рідкісних форм патології, яка призводить до порушення мозкового кровообігу, належить **поліцитемія** (еритремія, хвороба Вакеза — Ослера). Вона проявляється збільшенням об'єму крові, підвищеннем у ній еритроцитів до $\geq 6 \cdot 10^{12}/\text{л}$, почевонінням шкіри, гіпертрофією серця, спленомегалією, змінами трубчастих кісток і черепа. У неврологічному статусі наявні ознаки хронічної ішемії головного мозку (ХПМК), апатія, неврастенічний синдром, депресія, зниження пам'яті, симптоми паркінсонізму. Підвищується кількість тромбоцитів і їх активність аж до тромбоутворення або зниження функції згортання крові аж до виникнення внутрішньочерепних крововиливів. Відносна поліцитемія виникає в результаті зменшення об'єму циркулюючої крові (причини — дегідратація, застосування діуретиків, АГ, ожиріння, хронічна гіпоксія, тютюнопаління).

Хвороба Гайсбека — поліцитемія в поєднанні з АГ. Хворих турбує головний біль, який не піддається дії анальгетиків. Можливе виникнення ГПМК.

Хвороба Бюргера (Вінівартера — Бюргера), або облітеруючий тромбангіт, характеризується зниженням пульсу, акроціанозом, переміжною кульгавістю. Уражуються судини сітківки, а також мозкові судини, що призводить до появи мозкової симптоматики, в тому числі ГПМК.

Вузликовий періартеріїт (хвороба Куссмауля — Майєра) — системне ураження судин, переважно дрібних артерій і артеріол, з розвитком по їх ходу твердих вузликів із наступним переходом в аневризми, їх розривом і крововиливами. Може відмічатися в будь-якому віці, але частіше у чоловіків віком 30–50 років. Можливі загальномозкові симптоми і вогнищева неврологічна симптоматика. В аналізі крові — ознаки запалення (лейкоцитоз, підвищена швидкість осідання еритроцитів).

Коарктата аорти — вроджена патологія у вигляді звуження грудного відділу аорти, в зоні звуження може бути вузька перетинка (1–2 см), як у пісочному годиннику. Усе це призводить до патологічного розподілення крові. Вище зони стенозу розвивається АГ, формується сітка колaterальних судин. Коарктата аорти нерідко поєднується з вадами міжшунтової перегородки, стенозом лівої підключичної артерії. Клінічна картина розвивається вже в дитячому або молодому віці у зв'язку з вираженими змінами судин головного і спинного мозку (атеросклероз, аневризми, крововиливи). У неврологічному статусі наявні симптоми ХПМК, у 50% хворих — ознаки вогнищевого ураження головного мозку.

Брахіоцефальний синдром — комплексні ознаки хронічної мозкової недостатності, в основному у вертебрально-базиллярній системі, ішемія верхньої кінцівки (від слабкості в руці до ішемічної хвороби в руці аж до трофічних порушень). Можливі прояви аортоартеріїту або атеросклерозу гілок дуги аорти.

Феномен «обкрадання» (steal-синдром) — виникає при стенозі або оклюзії великих артерій, при цьому зона, яку артерія кровопостачає, може забезпечуватися кров'ю за рахунок її артеріальної судини, в басейні якої може розвинутися клінічна картина недостатності кровообігу.

Синдром підключичної «обкрадання» (підключичний steal-синдром) виникає при оклюзії брахіоцефального стовбура або лівої підключичної артерії, проксимальніше місця відходження відповідної хребтової артерії. Цей синдром характеризується тріадою симптомів: асиметричність артеріального тиску на руках, ознаки ішемії однієї руки (похолодіння, синюшність, слабкість, симптоми вертебрально-базиллярної недостатності з синкопальними станами (синдром Барре — Льеу)).

Каротидно-каротидний steal-синдром розвивається при оклюзії однієї внутрішньої сонної артерії. Може супрово-

джуватися ознаками недостатності функції не тільки гомолатеральної, але й гетеролатеральної півкулі.

При каротидно-вертебральному *steal-синдромі* розвивається недостатність кровообігу в басейні внутрішньої сонної артерії у хворих із тромбозом хребтової або базилярної артерії при переливанні крові з системи сонних артерій у вертебрально-базилярний басейн по судинах артеріального кола великого мозку (вілзієвого кола). У клінічній картині наявні ознаки каротидної або вертебрально-базилярної недостатності.

Корковий steal-синдром — відбувається перетік крові по коркових артеріях із басейну однієї судини великого діаметра в іншу, що може призводити до ішемії. Так, при ішемії басейну задньої мозкової артерії може виникнути клінічна картина в басейні кіркових гілок середньої мозкової артерії.

Феномен Робіна Гуда розвивається при введенні судинозвужувальних препаратів, а також при гіпокапнії та гіпероксигенациї. Звуження просвіту судин настає насамперед не в зоні ішемії, а з ділянок мозку з нормальним кровотоком.

Ізольований васкуліт центральної нервової системи — васкуліт центральної нервової системи без ознак генералізації судинної патології. У патологічний процес втягаються будь-які судини будь-якого калібр, але переважно артеріоли. Процес являє собою запальні явища у формі інфільтрації з одноядерними клітинами, а також утворення гранулем. Вважають, що це може бути пов'язано з цитомегаловірусною інфекцією, сифілісом, вітряною віспою, оперізуvalьним герпесом, а також лімфогрануломатозом. У клінічній картині відзначають виражений головний біль, локальні неврологічні зміни, психічні розлади. Прогноз не сприятливий. Діагностика проводиться за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) і гістологічного дослідження.

Артеріїт Такаясу (хвороба Такаясу, відсутність пульсу) — хронічне запалення артерій середнього і великого діаметрів, що характеризується проліферацією внутрішньої оболонки судин, фіброзом, рубцюванням, а також розривом і дегенерацією еластичної мембрани. У результаті цього утворюються множинні стенози артеріальних судин, в яких можливе тромбоутворення. Стеноз та оклюзії особливо виражені в дузі аорти та її гілках. Можуть уражуватися легеневі, ниркові, стегнові артерії, що призводить до дефіциту кровообігу в цих частинах тіла (особливо головного мозку). У таких випадках виникають запаморочення (синкопе), транзиторна ішемічна атака (ТІА), інсульт. У 60% хворих порушується зір. Відмічаються відсутність пульсу на сонних і променевих артеріях, АГ.

Синдром Такаясу характеризується ураженням судин серця, що викликає кардіомегалію і вторинну серцево-судинну недостатність, зумовлену аортальною або легеневою гіпертензією. У клінічній картині відмічаються загальна слабкість, підвищена потовиділення, анорексія, зменшення маси тіла. Можливі ХПМК з епілептичними нападами, інсультами (переважно — ішемічні). В етіопатогенезі хвороби — імунопатологічні механізми. При синдромі Такаясу може відмічатися **синдром Хілла — Флекса**, який характеризується значно підвищеним (до 80 мм рт. ст.) систолічним артеріальним тиском у стегновій артерії порівняно з променевою артерією. Виявляють ознаки стенозу дуги аорти, підключичних артерій. Наявна тріада Шимузду і Сано — відсутність пульсу на руках або ногах, сонних або поверхневих скроневих артеріях, підвищена чутливість каротидного синуса і зниження гостроти зору.

Хвороба моя-моя характеризується стенозом або оклюзією однієї (або обох) внутрішньої сонної артерії і, меншою мірою, зовнішніх сонних артерій із залученням у процес артеріального кола великого мозку. Від гілочек цих судин від-

ходять багаточисельні дрібні судини, які на МРТ-ангіографії нагадують цигарковий дим. Інколи вони поєднуються з аневrizмами. Перебіг хвороби проградієнтний, розвивається ХПМК, епілептичні напади, ішемія, ТІА, крововиливи, зміни у психічній сфері.

Синдром Снеддона супроводжується судинно-мозковими порушеннями в поєднанні зі змінами шкіри у вигляді генералізованого сітчастого ліведо (*лат. livedo* — синяк). В основі хвороби — поширене ураження артерій малого та середнього діаметрів у вигляді фіброзно-м'язової еластичної гіперплазії інтімами. На цьому фоні можливі тромбози судин мозку і серця. У клінічній картині — виражений головний біль, судинно-мозкова недостатність, ГПМК та ХПМК. Можливі епілептичні напади, гіперкінези, зниження пам'яті. На МРТ — зони інфарктів мозку, ознаки атрофії. На ультразвуковій допплерографії — стенози й оклюзії мозкових судин. Захворювання пов'язане з імунною недостатністю, системним червоним вовчаком.

Амілоїдна церебральна ангіопатія зумовлена фібринойдною дегенерацією або некрозом стінок дрібних судин мозку (артеріол, капілярів, навіть утворенням мікроаневризм). Інколи захворювання поєднується з ХПМК, васкулітом, лейкоенцефалопатією, хворобою Альцгеймера, АГ, що може бути причиною внутрішньочерепного крововиливу. Лобарні гематоми частіше виникають у корі і в підкірковій білій речовині лобних і тім'яних часток мозку.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) — набута коагулопатія, що є результатом внутрішньосудинної активації як системи згортання крові, так і фібринолізу. В аналізі крові наявні тромбоцитопенія, гіпофібриногемія, збільшення тромбінового часу. У клінічній картині — множинні петехіальні крововиливи або тромбози м'яких артерій і вен, які виникають у різних органах і системах. Відмічаються головний біль, генералізовані або фокальні судомні напади, розлади зору та мови, можлива втрата свідомості. ДВЗ-синдром нерідко виявляють при тяжких захворюваннях, таких як рак легені, рак передміхурової залози, при сепсісі, гострому лейкозі, захворюваннях печінки, нирок, при тяжких травмах або великих за площею опіках. Часто він асоційований з менінгококовою інфекцією.

Вищезазначені захворювання відмічають нечасто, але, знаючи про їх існування, можна правильно діагностувати причини серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань, проводити диференційний діагноз і найголовніше — якісно та цілеспрямовано надавати екстрену медичну допомогу і залишити лікування в багатопрофільніх лікарнях.

Список використаної літератури — у редакції.

About some diseases and conditions that can cause acute disorders of cerebral blood circulation

I.S. Zozulya¹, A.O. Volosovets¹, B.L. Parkhomenko²

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The lecture presents diseases that are rare, but lead to the development of cerebrovascular or cardiovascular pathology (polycythemia, polyarteritis nodosa, coarctation of the aorta, stealing syndrome, Takayasu's arteritis, moyamoya disease, disseminated intravascular coagulation syndrome, etc.). These diseases negatively affect the state of cerebral hemodynamics and often lead to acute or chronic disruption of cerebral blood

circulation. The doctor's task is to detect these diseases, carry out a differential diagnosis, provide emergency medical care and treatment in a multidisciplinary hospital.

Відомості про авторів:

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Волосовець Антон Олександрович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Пархоменко Богдан Леонідович — лікар-невропатолог, Інститут серця МОЗ України, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Зозуля Іван Савович
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Key words: cerebrovascular pathology, cardiovascular pathology, polycythemia, periarteritis nodosa, coarctation of the aorta, steal syndrome, Takayasu's arteritis, moyamoya disease.

Information about the authors:

Zozulya Ivan S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Volosovets Anton O. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Parkhomenko Bogdan L. — Neurologist, Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Ivan Zozulya
04112, Kyiv, Dorohezhyska str., 9
E-mail: ivanzozulia2015@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 21.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 18.01.2023

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ:

1. Чим характеризується поліцитемія?
 - a. збільшенням загального об'єму крові і кількості еритроцитів
 - b. гіперемією шкіри
 - c. гіпертрофією серця
 - d. спленомегалією
 - e. задишкою
 - f. збільшенням кількості тромбоцитів
 2. Неврологічний статус при поліцитемії:
 - a. хронічна ішемія головного мозку
 - b. неврастенічний синдром, депресія
 - c. зниження пам'яті
 - d. головний біль, що не піддається дії анальгетиків
 - e. тромбоутворення
 - f. крововиливи
 3. Що характерно для вузликового періартеріту?
 - a. системне ураження судин з утворенням вузликів і аневризм
 - b. крововиливи в тканини, в тому числі мозок
 - c. поліморфний шкірний висип
 - d. нейропатія з вираженим бальзамічним синдромом
 - e. порушення сечовипускання
 4. Чим характеризується коарктатія аорти?
 - a. вродженим сегментарним звуженням грудної частки аорти
 - b. виникненням проксимальніше і дистальніше нерівномірних режимів кровопостачання
 - c. розвитком АГ вище зони стенозу у великому колі кровообігу
 - d. розвитком серцевої недостатності
 - e. розвитком атеросклерозу, аневризми, крововиливів
 5. Неврологічний статус при коарктатії аорти:
 - a. вегетосудинна дистонія
 - b. хронічна ішемія головного мозку
 - c. вогнищеві ураження мозку з визначену симптоматикою
 - d. зміни в судинах головного, спинного мозку
6. Артерійт Такаясу проявляється:
 - a. запаленням інтімі артерій середнього і великого калібрів
 - b. фіброзом артерій середнього і великого калібрів, рубцюванням
 - c. множинним стенозом артеріальних судин
 - d. можливим тромбоутворенням
 - e. можливим ураженням судин мозку, легень, нирок, стегнової і променевої артерій
 - f. порушенням сексуальної функції
7. Клінічна картина хвороби Такаясу:
 - a. запаморочення (синкопе)
 - b. повторна ТІА
 - c. ішемічний інсульт
 - d. порушення зору
 - e. відсутність пульсу на променевій та стегновій артеріях
 - f. високий лейкоцитоз
8. Хвороба моя-моя характеризується:
 - a. стенозом або оклюзією однієї або обох внутрішніх сонніх артерій
 - b. відходженням багаточисельних дрібних судин, які на МРТ нагадують цигарковий дим
 - c. АГ, артеріальними аневризмами
 - d. ТІА, інсультом, геморагіями
 - e. хронічною ішемією головного мозку

Неправильні відповіді



Лантус® СолоСтар®

Аналог інсуліну тривалої дії¹ зі зручним алгоритмом титрації для пацієнтів та лікарів²



Для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років¹



Менша імовірність виникнення гіпоглікемії*¹

Інформація** про лікарський засіб ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.

*Внаслідок більш стабільного надходження в організм базального інсуліну при застосуванні препарату ЛАНТУС® СолоСтар® слід очікувати меншої імовірності виникнення гіпоглікемії у нічний час, тоді як у ранні ранкові години гіпоглікемія є більш імовірною.

1.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. РП UA/8106/01/01. Наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022

2.Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Feb;21(2):439-443. doi: 10.1111/dom.13535. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30226296.

****Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл.**

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та науковців, що вивчають проблеми сучасної медицини та здравоохранення.

sanofi

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом препаратами інсуліну гларгіну



На початку квітня 2023 р. в онлайн-форматі відбулася експертна дискусія, в ході якої обговорювалися сучасні підходи до лікування хворих на цукровий діабет. У заході взяли участь кваліфіковані лікарі-ендокринологи, які щоденно стикаються у своїй клінічній практиці з хворими на цукровий діабет і мають багаторічний досвід у сфері діабетології. У ході бесіди оглянуто сучасні тенденції щодо захворюваності на цукровий діабет, різні аспекти лікування, зокрема особливості та переваги застосування препаратів інсуліну гларгіну у таких пацієнтів. Своїм досвідом лікування пацієнтів із цукровим діабетом поділилася **Олена Чабанна**, практикуючий лікар-ендокринолог, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

За даними Міжнародної федерації цукрового діабету (International Diabetes Federation), станом на 2021 р. в усьому світі налічували близько 537 млн дорослих хворих на цукровий діабет і ще майже у 240 млн осіб захворювання залишалося недіагностованим, при цьому цукровий діабет спричинив 6,7 млн випадків смерті і щонайменше 966 млрд дол. США витрат на охорону здоров'я. За прогнозами, загальна кількість хворих на цукровий діабет зросте до 643 млн до 2030 та 783 млн до 2045 р. Троє з чотирьох дорослих хворих на цукровий діабет живуть у країнах із низьким та середнім рівнем доходу [1].

Наразі існує вагома база доказів щодо оптимального лікування пацієнтів із цукровим діабетом, що дає можливість негайного та віддаленого підвищення якості їх життя. На жаль, багато, а, можливо, більшість хворих сьогодні не охоплені оптимальним лікуванням. Контроль цього захворювання є складним і потребує багатьох втручань для успішного лікування пацієнтів. Належний контроль цукрового діабету залежить від ретельного моніторингу рівня глюкози в крові, частого коригування застосуваних ліків, дотримання дієти та регулярного виконання фізичних вправ, а також лікування супутніх захворювань [1–3]. Пацієнти отримують кращі результати, якщо дотримуються раціонального харчування (обмеження вживання вуглеводів та загальної кількості калорій), регулярно займаються фізичними вправами (>150 хв на тиждень) і контролюють рівень глюкози в крові [4]. Контроль рівня глюкози має вирішальне значення і суттєво впливає на прогноз.

Хронічна гіперглікемія значно підвищує ризик розвитку ускладнень цукрового діабету. Так, у дослідженні Diabetes Control and Complications Trial та United Kingdom Prospective Diabetes Study виявили зростання кількості мікросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу та хронічною гіперглікемією [5, 6]. Спостереження таких пацієнтів свідчать, що покращений ранній глікемічний контроль у подальшому може знизити ризик розвитку і макросудинних ускладнень [7, 8].

Для запобігання ускладненям часто необхідне довічне лікування. У той самий час надмірно агресивне лікування може привести до розвитку гіпоглікемії, яка може мати несприятливі наслідки та навіть летальній результат [2].

*Олено Сергіївно, розкажіть,
будь ласка, яка частка пацієнтів
із цукровим діабетом (обох типів)
потрапляє до вас на прийом і яке
співвідношення пацієнтів із цукровим
діабетом 1-го та 2-го типу?*

У моїй практиці цей показник становить 80–90%, з них 95% — хворі на цукровий діабет 2-го типу (дорослі). Близько 90% пацієнтів мають хронічну ниркову недостатність, оскільки моя робота пов'язана в тому числі з клінічними дослідженнями відповідної тематики.

*Які тенденції щодо лікування
пацієнтів із цукровим діабетом ви
відмічаєте останнім часом?*

За останні 15 років мої роботи у сфері ендокринології відмічу, що цукровий діабет «помолодшав» — по-перше. По-друге, слід констатувати більше випадків захворюваності на цукровий діабет типу LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), чого раніше не спостерігалося. Також зазначу, що пацієнти стали більш компенсовані. Якщо порівнювати компенсацію захворювання навіть 5–7 років тому і зараз, то в останні 1–3 роки вона стала крашою, що є, на мій погляд, результатом багатьох складових. Це і досвідченість лікарів, і можливість призначення якісних ефективних препаратів з мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів. Якщо раніше хворим призначали людський інсулін, то зараз можемо призначати аналоги інсуліну і надавати пацієнту можливість вибору. Спостерігаємо нові тенденції в лікуванні, зокрема появу нових класів антигіперглікемічних препаратів, таких як інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2). Важливе значення мають школи для пацієнтів із цукровим діабетом, в яких навчають, як правильно користуватися ліками, як робити ін'єкції. Так, багато пацієнтів роблять ін'єкції однією й тією самою голкою, не змінюючи її. Згодом голка тупіє, хворий про це не знає і з часом не отримує певну дозу інсуліну. У школах навчають цього й інших питань. Наприклад, що в одне й те саме місце постійно колоти не можна. Лікар на прийомі в поліклініці не може приділити достатньо часу й уваги, щоб роз'яснити всі нюанси кожному хворому. А це насправді дуже важлива складова.

А пацієнтів, що потребують призначення саме препаратів інсуліну, стало більше чи менше?

Не можна сказати: менше чи більше. Але терапія цукрового діабету взагалі стала крашою, поліпшилася компенсація пацієнтів. Наразі маємо більші можливості щодо призначення нової, сучасної терапії в діабетології. Наприклад іНЗКТГ-2, іДПП-4 досить сильно вплинули на досягнення компенсації. Пацієнтам, які мали необхідність в інсульнотерапії на початковому етапі лікування, ми не могли призначати і пероральну антигіперглікемічну терапію, і інсулін. Наразі можемо прагнути досягнення компенсації, призначаючи пероральну терапію.

Які фактори впливають на вибір призначуваного препарату, на що слід звертати увагу? Яким характеристикам, на вашу думку, має відповідати «ідеальний» інсулін гларгін?

Низький ризик гіпоглікемії, відсутність впливу на масу тіла, тривалість дії протягом 24 год, безпіковий профіль дії, хороше поєдання з інсулінами короткої дії, сприятливий вплив на серцево-судинну систему, позитивний вплив у пацієнтів із діабетичною ретинопатією. Звичайно, вибір препарату залежить від «симпатій» лікаря, практичного досвіду, з урахуванням показників компенсації, відсутності гіпоглікемії, можливості поєдання з інсулінами короткої дії. Зокрема, інсулін гларгін добре поєднується з пероральною антигіперглікемічною терапією, за необхідності. Його можна призначати пацієнтам як молодого, так і похилого віку. Він характеризується хорошою переносимістю. Не викликає появи піків концентрації глюкози у крові.

Чи існують особливі показання до призначення саме препарату ЛАНТУС® СолоСтар®?

Цей препарат, як і інші препарати інсуліну гларгіну, можна призначати за наявності в анамнезі мікро- та макросудинних катастроф, тобто інфаркту міокарда, інсульту, хронічної хвороби нирок, діабетичної ретинопатії (препроліферативної, проліферативної). Підходить він і для первинних пацієнтів, адже, чим раніше його буде призначено, тим менше матимемо катастроф. Цей препарат можна призначати хворим як молодого, так і похилого віку. У своїй практиці маю багато пацієнтів, які після лікування людським інсуліном починають отримувати ЛАНТУС® СолоСтар®. Спостерігаючи таких пацієнтів, можу констатувати, що склонність до ком-

пенсації значно вища, ніж при застосуванні попередніх інсулінів, — і це дуже важлива складова. Дуже часто пацієнти, які отримують ЛАНТУС® СолоСтар®, відмічають покращання якості життя. Минає досить незначний час від початку лікування і вони запитують: «Невже так можна жити з діабетом?» Взагалі, на мій погляд, інсулін гларгін — це інсулін вибору. Вважаю його золотим стандартом призначень при цукровому діабеті.

ЛАНТУС® СолоСтар® — відомий і надійний препарат інсуліну гларгіну, який має простий, зрозумілий алгоритм титрування дози і забезпечує швидке досягнення контролю цукрового діабету з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії.

Пацієнти, які лікувалися аналогами інсуліну, в разі досягнення цільового рівня компенсації протягом шести місяців — можуть отримати аналог інсуліну в будь-якій формі безоплатно.

Список використаної літератури

1. www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html.
2. Sapra A., Bhandari P. (2022) Diabetes Mellitus. StatPearls [Internet].
3. Schuster D.P., Duvuuri V. (2002) Diabetes mellitus. Clin. Podiatr. Med. Surg., 19(1): 79–107. doi: 10.1016/S0891-8422(03)00082-X.
4. Umpierre D., Ribeiro P.A., Kramer C.K. et al. (2011) Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 305(17): 1790–1799.
5. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2010) Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Diabetes Care, 33(5): 1090–1096.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 352(9131): 837–853.
7. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005) Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N. Engl. J. Med., 353(25): 2643–2653.
8. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med., 359(15): 1577–1589.

Сучасні методи лікування пацієнтів із черепно-мозковою травмою. Клінічний досвід лікарів України — застосування патогенетичної схеми Brainy

О.В. Селюк¹, Н.В. Яковлева², О.С. Уварова³, Н.В. Вовченко⁴, Ю.С. Бублій⁵, Т.М. Дячук⁶,
Б.Ю. Балута⁷, Т.М. Погуляєва⁸, І.В. Хубетова⁹, О.М. Тюрюміна¹⁰, І.С. Яблонь¹¹

¹Українська військово-медична академія, Київ, Україна

²КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги», Черкаси, Україна

³КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, Дніпро, Україна

⁴Шпиталь державної прикордонної служби України, Київ, Україна

⁵Обухівська центральна районна лікарня, Обухів, Україна

⁶КП «Центральна міська лікарня м. Олександрії» Олександрійської міської ради, Олександрія, Україна

⁷Криворізька центральна районна лікарня Дніпровської обласної ради, Новомайданське, Україна

⁸Медичний оздоровчий центр «Espina», Харків, Україна

⁹КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради, Одеса, Україна

¹⁰ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ

України по Запорізькій області», Запоріжжя, Україна

¹¹КНП «Міська клінічна лікарня № 1» Івано-Франківської міської ради, Івано-Франківськ, Україна

Анотація. Черепно-мозкова травма — одна з найпоширеніших форм нейрохірургічної та неврологічної патології в усьому світі, яка супроводжується високою летальністю й інвалідизацією хворих, тяжкими наслідками зі стійкою тимчасовою втратою працевздатності. Лікування пацієнтів із черепно-мозковою травмою являє собою складну та багаторічну проблему і потребує адекватної корекції багатьох патофізіологічних порушень. На сьогодні такі терапевтичні стратегії, як нейропротекція та симптоматичне лікування, не дозволяють досягнути очікуваного результату і не впливають на зниження показників смертності, що зумовлює пошук нових підходів до лікування. У статті представлено клінічний досвід застосування патогенетично обґрунтованої схеми цитопротекторної терапії препаратами Ксаврон, Нейроцитин® та Тівортін®, яка спрямована на захист нейроваскулярного юніту (судинного та нервового компонентів) та вплив на всі етапи ішемічного каскаду у пацієнтів із черепно-мозковою травмою.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, ішемічний каскад, нейроваскулярний юніт, Ксаврон, Нейроцитин®, Тівортін®.

Патогенез черепно-мозкової травми з позиції концепції дисфункції нейроваскулярного юніту

У патогенезі черепно-мозкової травми (ЧМТ) відіграють роль як первинні, так і вторинні механізми пошкодження головного мозку.

Первинне ураження є безпосереднім наслідком церебральної катастрофи. У момент травми нейрони, гліальні клітини, кровоносні судини зазнають впливу сил зсуву внаслідок обертального прискорення, стискання й розтягування, спричинених прискоренням і гальмуванням, а також контактом із кістковими виступами основи черепа. Залежно від агресивності пошкоджувального чинника з'являється той чи інший об'єм первинного ураження речовини головного мозку. До первинних травматичних пошкоджень головного мозку належать дифузне аксональне пошкодження, вогнища забою та розміжчення головного мозку, внутрішньочерепні крововиливи, розрив стовбура мозку тощо.

Згодом виникає вторинне пошкодження, опосередковане такими патофізіологічними процесами, як оксидативний стрес, синдром системної запальної відповіді (systemic

inflammatory response syndrome — SIRS), нейrozапалення, дисфункція гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) й апоптоз. У результаті розвиваються внутрішньочерепна гіпертензія, гіпертермія, гіпоксія та ішемія головного мозку.

На клітинному рівні ЧМТ відбувається ішемічний каскад реакцій: вивільнення нейромедіатора глутамату, який, у свою чергу, провокує ексайтотоксичність, мітохондріальна дисфункція, деполяризація мембрани, що зумовлює порушення іонних градієнтів. Тривалі іонні порушення спричиняють цитотоксичний набряк головного мозку, що є первинним фактором підвищення внутрішньочерепного тиску [1].

Патологічні процеси при ЧМТ призводять до структурних та метаболічних аномалій нейроваскулярного юніту, що являє собою єдиний взаємопов'язаний анатомо-функціональний комплекс, представлений нервовим (нейрони, астроцити, олігодендроцити, глія) та судинним компонентом (ендотеліальні клітини, перицити, гладком'язові клітини судин, які формують ГЕБ).

Ішемічний каскад

Загибель нейроваскулярного юніту та втрата асоціативних зв'язків у гострий період ЧМТ зумовлені склад-

ЗАХИСТ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО ЮНІТУ ПРИ ЧМТ – ЄДИНІЙ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЗДОРОВ'Я МОЗКУ

ПОЧАТОК ЛІКУВАННЯ (Стационарний етап)



КСАВРОН®

едаравон

Блокатор ішемічного каскаду для захисту нейроваскулярного юніту та зменшення набряку мозку¹⁻²

ДОЗУВАННЯ

по 30 мг 2 р/д

ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ 10 -14 ДНІВ

- По 30 мг 2 р/добу на 100 мл 0,9% NaCl в/в 30 хвилин
- Швидкість інфузії – 40 крап/хв

НЕЙРОЦІТИН®

Подвійна модуляція передачі нервового імпульсу³⁻¹⁰



ДОЗУВАННЯ

По 200 мл 1 р/день

ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ 10 -14 ДНІВ

- По 200 мл 1 р/добу в/в 60 хвилин
- Швидкість інфузії – 40 крап/хв

ТІВОРТИН®

Донатор NO для захисту судин та попередження ризику розвитку повторних мозкових подій⁴⁻⁷



ДОЗУВАННЯ

По 100 мл 1р/день

ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ 10 -14 ДНІВ

- По 100 мл 1 р/добу в/в 45 хвилин
- Швидкість інфузії – 30 крап/хв



ПРОДОВЖЕННЯ ЛІКУВАННЯ (Амбулаторний етап)



Для продовження курсу відновлення судин⁴⁻⁷

ТІВОРТИН® аспартат

2 мірні ложки 2 р/день
2 міс per os

ЗАХИСТИ СУДИННІ – ЗБЕРЕЖІ ЖИТТЯ!



Для прискорення відновлення і зменшення тривалості та інтенсивності посттравматичного синдрому¹¹

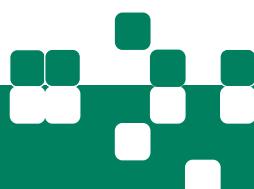
НЕЙРОЦІТИН® С

10 мл/добу 20 днів per os

ЩОБ «ПОТИМ» НЕ ПЕРЕЙШЛО В «НИКОЛІ»

Інформацію наведено в скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

- Ren Y. et al. Edaravone's free radical scavenging mechanisms of neuroprotection against cerebral ischemia: review of the literature. *Int. J. Neurosci.* 2015; 125(8): 555–65.
- Watanabe K. et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018 Jan; 62(1): 20–38. doi: 10.3164/jcbn.17-62. Epub 2017 Nov 11. <https://link.springer.com/article/10.3164/jcbn.17-62>
- Douglas W. Losordo et al. Endothelial Recovery. The Next Target in Restenosis Prevention. Originally published 3 Jun 2003. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.00000071083.31270.C3> *Circulation.* 2003; 107: 2635–2637.
- Berger D. Three cooperative mechanisms required for recovery after brain damage. *Scientific Reports volume 9, Article number: 15858 (2019).*
- Garry P.S. et al. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — from bench to bedside. 2015 Jan; 263: 235–43. doi: 10.1016/j.expneuro.2014.10.017.
- Hurtado O. et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта: перевод / O. Hurtado, A. Gardena, J.M. Pradillo et al. // Междунар. невролог. журн., 2009; 1(23): 1–7.
- Sokolova L. К та ін. Апрігінік в нормі та патології. Ендокринолог. 2019, Tom 24, № 4. DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.
- Alvarez-Sabin J. et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(3): 390.
- Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinephosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly / M. Fioravanti, M. Yanagi // Cochrane Database Syst. Rev. 2004(2): CD000269.
- Інструкція для медичного застосування Нейроцитин® С.



ними механізмами, серед яких одну із провідних ролей відіграє ішемічний каскад, що супроводжується оксидативним стресом. Його розвиток викликає прогресування нейропатології і призводить до вторинного пошкодження. Оксидативний стрес разом із виснаженням енергії спричиняє дисфункцію іонних каналів, отже, й деполяризацію нейронів, агрегацію нейромедіаторів, що ще більше посилює деполяризацію нейронів, підвищення рівня токсичного кальцію. Оксидативний стрес супроводжується підвищеними рівнями активних форм кисню, у результаті дії яких важливі компоненти клітини — білки, ліпіди, ДНК — окиснюються, порушується мітохондріальний ланцюг транспорту, що індукує ще більшу продукцію активних форм кисню, замикаючи хибне коло. Оксидативний стрес і подальший каскад патологічних біохімічних реакцій індукують апоптоз, некроз клітин, відтерміновану нейродегенерацію після ЧМТ. Таким чином, ішемічний каскад є основною причиною розвитку гіпоперфузії тканин головного мозку та нейrozапалення, які руйнують нейроваскулярний юніт та призводять до незворотних наслідків.

SIRS

Одну з ключових загроз ЧМТ становить ризик розвитку SIRS, який є одним із клінічних проявів генералізованої запальної реакції організму і причиною ендотоксикозу. Цей синдром розвивається внаслідок викиду низки біологічно активних речовин, які з вогнища пошкодження потрапляють у загальний кровотік. SIRS є однією з основних причин розвитку синдрому поліорганної недостатності, а також інтрацеребральних гнійно-запальних ускладнень і може впливати на цереброваскулярну функцію шляхом зсуву в роботі клітин нейроваскулярного юніту від нейроваскулярної регуляції до нейrozапального реагування.

Нейrozапалення

Після первинної травми змінене мікросередовище та вивільнені з пошкоджених клітин внутрішньоклітинні компоненти спричиняють активацію гліальних клітин, після чого і мікроглія, і астроцити реагують на стимули протягом подальших 24 год та досягають свого піку на 3–7-й день після ЧМТ. На додаток до сигналів «небезпеки», які виділяють пошкоджені клітини, мітохондріальний стрес, ексайтотоксичність глутамату й пошкодження судин є пусковими патофізіологічними ланками нейrozапалення.

Дисфункція ГЕБ

Ураження ГЕБ є однією із ключових ознак ЧМТ, його дисфункція свідчить про тяжкість травми, а також про тривалість відновлення після ЧМТ. Порушення цілісності ГЕБ може бути наслідком первинної травми чи з'явитися вторинно внаслідок таких патологічних процесів, як запалення, метаболічні порушення та астроцитарна дисфункція [1, 2].

Ішемічний каскад та ризик розвитку SIRS у гострий період ЧМТ та нейrozапалення і гіпоперфузія тканин головного мозку у проміжний період є провідними механізмами дисфункції нейроваскулярного юніту при ЧМТ. З огляду на те що розвиток цих станів пов'язаний зі скординованою реакцією всіх компонентів нейроваскулярного юніту, саме захист нейроваскулярного юніту має бути ключовою терапевтичною метою в лікуванні пацієнтів із ЧМТ.

Захист нейроваскулярного юніту як основа сучасного підходу до менеджменту пацієнтів із ЧМТ

Сучасна концепція менеджменту пацієнтів із ЧМТ передбачає необхідність захисту не лише нейронів, а й усього нейроваскулярного юніту, що становить єдиний структурно-функціональний елемент тканини головного мозку. Реалізація такого підходу на практиці означатиме необхідність вибору не одного чи двох препаратів, а цілої схеми цитопротекторного лікування. При цьому ідеальний цитопротектор має бути антагоністом водночас декількох пошкоджувальних чинників.

Основними напрямами протекторної терапії мають бути:

- блокування ішемічного каскаду шляхом поглинання вільних радикалів та нейтралізації перекисного окиснення;
- гальмування вивільнення медіаторів, що чинять ексайтотоксичну дію;
- зменшення вираженості набряку головного мозку, нейrozапалення, ризику виникнення SIRS та зменшення вираженості його проявів і наслідків;
- стимуляція системи нейротрансмітерів і нейромодуляторів та вплив на пришвидшення передачі нервово-го імпульсу;
- покращання перфузії головного мозку;
- корекція енергетичного обміну шляхом зниження пошкоджувальної дії гіпоксії та зменшення енергетичної потреби нейронів;
- стимуляція репаративних процесів [1].

Слід розуміти, що ЧМТ — не ізольована подія, а стан, що розвивається в часі, який може обтяжуватися довгостроковими наслідками для пацієнта. Хронічні наслідки ЧМТ пов'язані із постійним головним болем, емоційно лабільним станом, депресією, когнітивними розладами. ЧМТ будь-якої тяжкості може привести до посттравматичної епілепсії, посттравматичного стресового розладу, нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера та хворобу Паркінсона. Ішемічний каскад активує процеси нейrozапалення та гіпоперфузії тканин головного мозку, що призводить до розвитку віддалених наслідків ЧМТ. Тому для запобігання розвитку наслідків ЧМТ рекомендовано розглянути застосування єдиного підходу до здоров'я мозку у віддалений та проміжний періоди [2].

Патогенетичний підхід враховує всі пункти з єдиного підходу до здоров'я мозку ініціативи Міністерства оборони США «Warfighter Brain Health Initiative» [3], а саме:

- 1) оптимізація когнітивної та фізичної працездатності;
- 2) контроль та зменшення впливу на головний мозок;
- 3) запобігання, розпізнавання та мінімізація наслідків ЧМТ;
- 4) зменшення або усунення довгострокових та пізніх наслідків ЧМТ;
- 5) розвиток науки про здоров'я мозку.

Вищезазначені цілі повністю відповідають єдиному підходу до здоров'я мозку — схемі патогенетичного лікування ЧМТ, яка складається з:

- едаравону — блокатора ішемічного каскаду та стартового компонента в контролі розвитку SIRS;
- збалансованого розчину електролітів, натрію лактату та цитоколіну — для більш раннього відновлення свідомості та регресу неврологічного дефіциту;
- L-аргініну — для захисту судин від пошкоджувального впливу ішемічного каскаду та покращання перфузії головного мозку [2].

Ксаврон — блокатор ішемічного каскаду для захисту нейроваскулярного юніту та зменшення набряку головного мозку

Ксаврон (едаравон) — низькомолекулярний поглинач вільних радикалів, що цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами. Завдяки своїй амфіфільноті він поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон; пригнічує окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюкові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують цей ланцюг. Едаравон здатний швидко нейтралізувати широкий спектр вільних радикалів. Він активує eNOS і може покращити кровообіг, блокує запальну iNOS та nNOS; ефективно гальмує переокисне окиснення ліпідів, захищаючи клітини від руйнування. Препарат активує ферменти антиоксидантного захисту — супероксиддисмутазу, каталазу та глутатіонпероксидазу. Едаравон легко проникає через ГЕБ, захищає ендотелій головного мозку від пошкодження за рахунок захисного ефекту для мікросудин, зменшує пошкодження ГЕБ й гальмує розвиток набряку головного мозку, прямо й опосередковано зменшує продукування прозапальних цитокінів. Враховуючи, що едаравон здатен впливати на патогенетичні механізми хронічної еволюції пошкодження головного мозку, доцільно проводити повторні курси лікування препаратом [2–4].

Тівортін® — єдиний лівообертальний донатор оксиду азоту з доведеною клінічною ефективністю для захисту судин від пошкоджувального впливу ішемічного каскаду

L-аргінін є субстратом для NO-сінтази — ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.

У складі препарату Тівортін® — умовно незамінна амінокислота L-аргінін, що є активним і різnobічним клітинним регулятором багаточисельних життєво важливих функцій організму і виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти. Тівортін® чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію [4].

Нейроцитин®: подвійна модуляція передачі нервового імпульсу, захист нейронального компонента нейроваскулярного юніту від наслідків ішемічного каскаду та сприяння швидкому відновленню функцій центральної нервової системи

Нейроцитин® являє собою сольовий розчин зі збалансованим вмістом електролітів, натрію лактату та цитиколіну. Останній стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрани нейронів, що сприяє поліпшенню функцій мембрани. Завдяки стабілізуючій дії на мембрани цитиколін має проти набрякові властивості, зменшує набряк головного мозку. Цитиколін зменшує об'єм пошкодженої тканини, передаючи загибелю клітин, діючи на механізми апоптозу. При ЧМТ цитиколін скорочує тривалість відновного періоду і знижує інтенсивність посттравматичного синдрому, сприяє підвищенню рівня мозкової діяльності, знижує рівень амнезії, поліпшує стан при когнітивних, сенситивних і моторних розладах, що відмічаються при ішемії головного мозку [5].

Захист нейроваскулярного юніту при ЧМТ — єдиний патогенетичний підхід до здоров'я мозку.

Нижче наведено декілька клінічних випадків ведення пацієнтів із ЧМТ різного ступеня тяжкості, кожен з яких

має певні особливості щодо характеру отриманої травми (військова, побутова чи в результаті дорожньо-транспортної пригоди), періоду, який минув з моменту її отримання, стану пацієнта та інших факторів, що можуть впливати на результати лікування. В усіх клінічних випадках за основу терапії взято схему патогенетичного лікування ЧМТ: Ксаврон (едаравон), Тівортін® (L-аргінін) та Нейроцитин® (збалансований розчин електролітів та цитиколіну).

Клінічний випадок № 1

Пацієнт К.В., 34 роки. 17.11.2022 р. госпіталізований у КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги» (Черкаси) у відновний період (через 30 днів) після отримання військової травми. Попередньо в іншій лікарні отримував супутну терапію протягом 20 днів — майже без динаміки. Супутня патологія: гіпertonічна хвороба. Діагноз: «Наслідки акубаротравмі».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — через 30 днів після травми); супутня терапія: Лодиксем (етилметилгідроксипіридину сукцинат, периндоприл, бісопролол. Тривалість курсу лікування становила 10 днів.

У результаті проведеного лікування суб'єктивно відмічено позитивну динаміку, значне поліпшення загального стану. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 3-тю добу. Побічних ефектів терапії не виявлено.

Вписаний 27.11.2022 р. На момент виписки оцінка когнітивних функцій за Монреальською когнітивною шкалою (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) — 25 балів, головного болю за Візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) — 2 бали, депресії та тривоги за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) — 5 балів.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 10 балів (виражений клінічний ефект).

Клінічний випадок № 2

Пацієнта (персональні дані становлять конфіденційну інформацію). 11.12.2022 р. госпіталізована у КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради (Дніпро) через 48 год від моменту отримання військової травми. Свідомість при поступленні ясна. Супутня патологія: гострий бронхіт. Проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ). Діагноз: «Акубаротравма, закрита черепно-мозкова травма, струс головного мозку».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — 12.12.2022 р.); супутня терапія: аргініну глутамат, тіоктова кислота, еналаприл/гідрохлоротіазид, бісопролол, метформін, альфа-ліпоєва кислота, амброксол. Тривалість курсу лікування становила 8 днів.

У результаті проведеного лікування відмічено зменшення вираженості головного болю, покращення концентрації, рівноваги. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 3-тю добу. Побічних ефектів терапії не відмічено. Оцінка за Шкалою коми Глазго (ШКГ) на 14-ту добу — 15 балів, когнітивних функцій за шкалою MoCA — 28 балів, головного болю за ВАШ — 2 бали.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 10 балів (виражений клінічний ефект).

Клінічний випадок № 3

Пацієнта М.І., 49 років. 06.12.2022 р. госпіталізована в Шпиталь державної прикордонної служби України (Київ) через 1 год після отримання побутової травми. При поступлен-

ні сума балів за ШКГ — 12. Проведено комп'ютерну томографію (КТ). Діагноз: «Закрита черепно-мозкова травма».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — через 7 год після травми); супутня терапія: сульфат магнію, хлорид натрію, метоклопрамід, бісопролол. Тривалість курсу лікування становила 10 днів.

У результаті проведеного лікування відмічено швидке відновлення рівня свідомості, когнітивних функцій, практично повну відсутність головного болю та запаморочення. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 5-ту добу. Побічних ефектів терапії не виявлено.

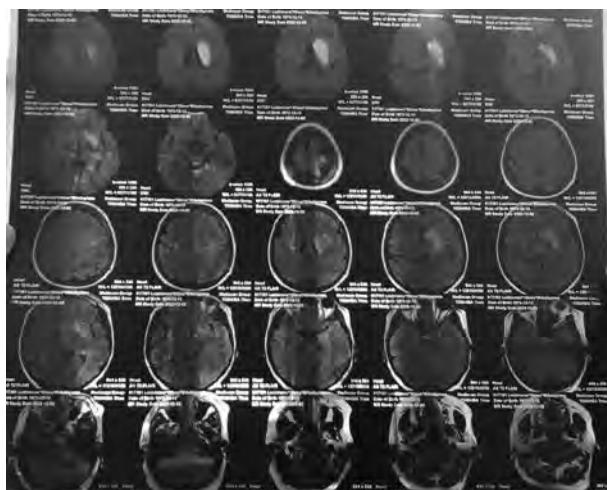
Виписана 15.12.2022 р. На момент виписки оцінка за ШКГ — 14 балів, когнітивних функцій за шкалою MoCA — 26 балів, головного болю за ВАШ — 1 бал, тривоги та депресії за HADS — 3 бали.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 10 балів (виражений клінічний ефект).

Клінічний випадок № 4

Пацієнт М.М., 25 років. 02.12.2022 р. госпіталізований в Обухівську центральну районну лікарню (Обухів) через 2 год після дорожньо-транспортної пригоди. При поступленні сума балів за ШКГ — 10. Проведено КТ, висновок: «КТ-дані за забій головного мозку» (рис. 1). Діагноз: «Забій головного мозку».

Рисунок 1 КТ головного мозку пацієнта М.М.



Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — через 4 год після дорожньо-транспортної пригоди); супутня терапія: манітол, бісопролол, сульфат магнію. Тривалість курсу лікування становила 10 днів.

У результаті проведеного лікування відмічено поліпшення рухової активності. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 7-му добу. Побічних ефектів терапії не виявлено.

Виписаний 14.12.2022 р. На момент виписки оцінка за ШКГ — 3 бали, когнітивних функцій за шкалою MoCA — 27 балів, головного болю за ВАШ — 1 бал, тривоги та депресії за HADS — 3 бали.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 10 балів (виражений клінічний ефект).

Клінічний випадок № 5

Пацієнка Т.Д., 19 років. 22.11.2022 р. госпіталізована в КП «Центральна міська лікарня м. Олександрія» Олександрійської міської ради (Олександрія) на 4-ту добу після дорожньо-транспортної пригоди. Поступила у стані коми, сума балів за ШКГ — 6. Проведено КТ, висновок: «Чисель-

ні геморагічні забої лобових, скроневих та тім'яних часток. Субарахноїдальний крововилив тім'яних часток. Помірний дислокаційний синдром». Діагноз: «Закрита черепно-мозкова травма, забій головного мозку тяжкого ступеня, субарахноїдальний крововилив. Закрита травма грудної клітки. Двобічний пневмоторакс. Забій обох легень».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — з 5-ї доби після дорожньо-транспортної пригоди); супутня терапія: антибіотикотерапія, інфузійно-трансфузійна терапія, протиобрязкова терапія, гормональні препарати, засоби, що впливають на серцево-судинну систему, знеболювальні засоби. Тривалість курсу лікування становила 14 днів.

Пацієнка одужала, незважаючи на тяжку поєднану травму. На 12-ту добу після початку лікування відмічена позитивна динаміка на КТ, зменшення вираженості набряку головного мозку, відсутність зони ішемії, негативної неврологічної динаміки, кровотеч. На 14-ту добу оцінка за ШКГ — 8 балів, когнітивні функції оцінити неможливо. Побічних ефектів терапії не виявлено.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 7 балів.

Клінічний випадок № 6

Пацієнт Ш.С., 39 років. 15.12.2022 р. госпіталізований у Криворізьку центральну районну лікарню Дніпровської обласної ради (Новомайданське) на 6-ту добу після отримання військової травми. При поступленні сума балів за ШКГ — 14. Проведено електроенцефалографію (ЕЕГ). Діагноз: «Мінно-військова травма, гострий період».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — на 7-му добу після травми); супутня терапія: інідакрин, сульфат магнію, метамізол натрію/пітофенону гідрохлорид/фенпіверинію бромід, парацетамол. Тривалість курсу лікування становила 10 днів.

Результати лікування розцінені пацієнтом як дуже хороши: зникли головний біль, запаморочення та шум у вухах, покращився сон. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 3-тю добу. Побічних ефектів терапії не виявлено.

Виписаний 27.12.2022 р. На момент виписки оцінка за ШКГ — 15 балів, головного болю за ВАШ — 2 бали, тривоги та депресії за HADS — 3 бали.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 10 балів (виражений клінічний ефект).

Клінічний випадок № 7

Пацієнт Б.А., 41 рік. 15.12.2022 р. госпіталізований у Медичний оздоровчий центр «Espina» (Харків) на 2-гу добу після військової травми. При поступленні сума балів за ШКГ — 16. Проведено МРТ, ЕЕГ. Діагноз: «Закрита черепно-мозкова травма, струс головного мозку із вогнищем контузії у правій лобній частці, забій ока».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — на 3-тю добу після травми); супутня терапія: фуросемід, метамізол натрію, вінпоцетин. Тривалість курсу лікування становила 14 днів.

У результаті проведеного лікування відмічено покращання когнітивних функцій, менш виражену депресію, зниження інтенсивності головного болю, підвищення якості сну. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 4-ту добу. Побічних ефектів терапії не виявлено.

Виписаний 29.12.2022 р. На момент виписки оцінка за ШКГ — 18 балів, когнітивних функцій за шкалою MoCA —

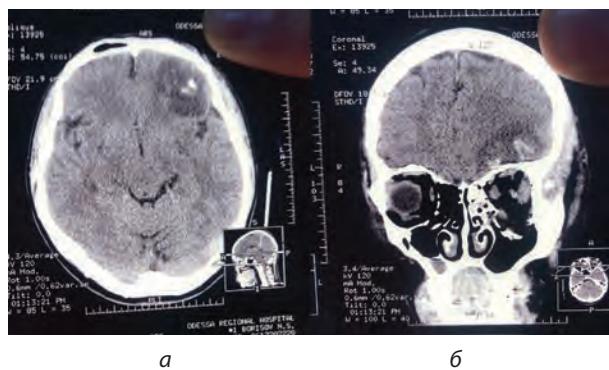
25 балів, головного болю за ВАШ — 3 бали, тривоги та депресії за HADS — 11 балів.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 9 балів.

Клінічний випадок № 8

Пациєнт К.А., 40 років. 10.12.2022 р. госпіталізований у КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради (Одеса) на 2-гу добу після військової травми. При поступленні сукупна сума балів за ШКГ — 15. Проведено КТ, висновок: «Ділянка набряку в лівій лобній частці з дрібними уламками. Переломи зазначененої локалізації. Гемосинус» (рис. 2а, б). Діагноз: «Черепно-мозкова травма. Мінно-вибухова травма. Акубаротравма».

Рисунок 2 КТ головного мозку пацієнта К.А.



Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — через 2,5 доби після травми); супутня терапія: ацетазоламід, топірамат, парацетамол, омепразол. Тривалість курсу лікування становила 10 днів.

У результаті проведеного лікування відмічено зменшення вираженості головного болю, поліпшення сну, пацієнт більш активний, краще спілкується. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 4-ту добу. Побічних ефектів терапії не відмічено.

Виписаний 25.12.2022 р. На момент виписки оцінка за ШКГ — 15 балів, когнітивних функцій за шкалою MoCA — 29 балів, головного болю за ВАШ — 3 бали, тривоги та депресії за HADS — 7 балів.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 10 балів (виражений клінічний ефект).

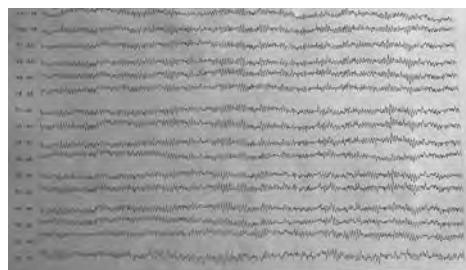
Клінічний випадок № 9

Пациєнт О.Д., 46 років. 13.12.2022 р. госпіталізований у ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області» (Запоріжжя) через 30 днів після військової травми. Супутня патологія: остеохондроз, спондільоз, виразка дванадцятипалої кишки (неактивна фаза). Проведено ЕЕГ, висновок: «Рееструються виражені дифузні зміни ЕЕГ без ознак локальної патології зі зниженням порогу пароксизмальної активності. Виявлено комплекси, що свідчать про виражену комбіновану дисфункцию стовбурових структур» (рис. 3). Діагноз: «Мінно-вибухова травма. Закрита черепно-мозкова травма. Струс головного мозку. Виражений цефалгічний, помірний вестибулоатактичний синдром».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — через 30 діб після травми); супутня терапія: натрію альгінат/натрію гідрокарбонат/кальцію карбонат, пантопразол, кеторолак. Тривалість курсу лікування становила 10 днів.

У результаті проведеного лікування відмічено позитивну динаміку, покращання самопочуття, зменшення

Рисунок 3 ЕЕГ пацієнта О.Д.



вираженості цефалгічного синдрому з 8 до 3 балів за шкалою ВАШ, зменшення вираженості бальового та м'язово-тонічного синдромів. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 5-ту добу. Побічних ефектів терапії не виявлено.

Виписаний 27.12.2022 р. На момент виписки оцінка за ШКГ — 15 балів, когнітивних функцій за шкалою MoCA — 28 балів, головного болю за ВАШ — 3 бали, тривоги та депресії за HADS — 5 балів.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 8 балів.

Клінічний випадок № 10

Пациєнт М.І., 57 років. 02.12.2022 р. госпіталізований у КНП «Міська клінічна лікарня № 1» Івано-Франківської міської ради (Івано-Франківськ) через 5 год після отримання побутової травми. При поступленні сукупна сума балів за ШКГ — 13. Проведено КТ. Діагноз: «Гостра закрита черепно-мозкова травма».

Проведене лікування: Ксаврон, Тівортін®, Нейроцитин® (початок лікування — через 7 год після травми). Тривалість курсу терапії становила 10 днів.

У результаті проведеного лікування відмічено значне покращання стану пацієнта, зменшення вираженості головного болю, поліпшення когнітивних функцій, зменшення кількості запаморочень. Клінічної стабілізації стану досягнуто на 4-ту добу. Побічних ефектів терапії не відмічено.

Виписаний 16.12.2022 р. На момент виписки оцінка за ШКГ — 15 балів, когнітивних функцій за шкалою MoCA — 28 балів, головного болю за ВАШ — 4 бали, тривоги та депресії за HADS — 7 балів.

Загальна оцінка клініциста від застосуваної схеми лікування — 9 балів.

Висновки

1. На сьогодні такі терапевтичні стратегії, як нейропротекція та симптоматична терапія, не дають змоги досягти очікуваного результату і не впливають на зниження показників летальності та інвалідизації.

2. Лікування пацієнтів із ЧМТ повинно базуватися на концепції захисту нейроваскулярного юніту, яка включає стратегії протекції нервового та судинного компонентів, що утворюють єдиний структурно-функціональний елемент тканини головного мозку.

3. Сучасна концепція свідчить про необхідність захисту не лише нейронів, а саме нейроваскулярного юніту, і реалізація ця такого підходу на практиці означає призначення комплексного цитопротекторного лікування.

4. Раціональна протекція терапія при ЧМТ передбачає урахування всього нейроваскулярного юніту та вплив на різні етапи каскаду патологічних реакцій: на ішемічний каскад та SIRS у гострий період, нейрозапалення та гіпоперфузію тканин головного мозку у проміжний період — з метою захисту всіх компонентів нейроваскулярного юніту.

4. Схема патогенетичного лікування із застосуванням препаратів Ксаврон (едаравон), Тівортін® (L-аргінін), Нейроцитин® (збалансований розчин електролітів, натрію лактату та цитиколіну) повністю відповідає концепції єдиного підходу до здоров'я мозку ініціативи Міністерства оборони США «Warfighter Brain Health Initiative».



Список використаної літератури

1. Сірко А.Г. (2022) Захист нейроваскулярного юніту — нова терапевтична ціль при черепно-мозковій травмі. Здоров'я України, 11(528): 32–35.
2. Міжнародний конгрес з інфузійної терапії (2023) Онлайн-конференція «Захисти нейроваскулярний юніт у пацієнтів з ЧМТ — візьми курс на відновлення!».
3. media.defense.gov/2022/Aug/24/2003063181/-1/-1/0/DOD-WARFIGHTER-BRAIN-HEALTH-INITIATIVE-STRATEGY-AND-ACTION-PLAN.PDF.
4. Мороз Л.В., Ходош Е.М., Кульчак О.І., Чишкевич І.В. (2021) Ефективність комбінованої терапії препаратами Ксаврон, Тівортель і Реосорблакт у пацієнтів з пневмонією, спричиненою COVID-19: клінічні випадки. Нов. мед. фармац., 1(2): 10–15.
5. compendium.com.ua/info/338279.
6. compendium.com.ua/dec/275346.
7. compendium.com.ua/dec/265802.

Modern methods of treatment of patients with traumatic brain injury. Clinical experience of Ukrainian doctors — application of the Brainy pathogenetic scheme

O.V. Selyuk¹, N.V. Yakovleva², O.S. Uvarova³, N.V. Vovchenko⁴, Yu.S. Bublii⁵, T.M. Dyachuk⁶, B.Yu. Baluta⁷, T.M. Pogulyaeva⁸, I.V. Khubetova⁹, O.M. Tyuryumina¹⁰, I.S. Yablon¹¹

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Відомості про авторів:

Селюк Ольга Вікторівна — доктор філософії, підполковник медичної служби, старший викладач кафедри військової загальної практики — сімейної медицини Української військово-медичної академії, Київ, Україна.
 Яковлева Наталія Володимирівна — лікар-невролог неврологічного відділення КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги», Черкаси, Україна.
 Уварова Олена Станіславівна — завідувач терапевтичного відділення КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради, Дніпро, Україна.
 Вовченко Наталія Вікторівна — лікар-невролог, Шпиталь державної прикордонної служби України, Київ, Україна.
 Бублій Юлія Станіславівна — лікар-невролог, Обухівська центральна районна лікарня, Обухів, Україна.
 Дячук Тетяна Миколаївна — лікар-невролог, КП «Центральна міська лікарня м. Олександрії» Олександрійської міської ради, Олександрія, Україна.
 Балута Богдан Юрійович — лікар-невролог, Криворізька центральна районна лікарня Дніпровської обласної ради, Новомайдан, Україна.
 Погуляєва Тетяна Миколаївна — лікар-невролог, Медичний оздоровчий центр «Espina», Харків, Україна.
 Хубетова Ірина Вільєвна — кандидат медичних наук, завідувач неврологічного відділення КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради, Одеса, Україна.
 Тюрюміна Олена Миколаївна — завідувач неврологічного відділення ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області», Запоріжжя, Україна.
 Яблон Ірина Степанівна — КНП «Міська клінічна лікарня № 1» Івано-Франківської міської ради, Івано-Франківськ, Україна.

²CNCE «Third Cherkasy City Emergency Hospital», Cherkasy, Ukraine

³CNCE «Clinical Hospital of Emergency Medical Care» of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

⁴Hospital of the State Border Guard Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁵Obuhiv Central District Hospital, Obuhiv, Ukraine

⁶CE «Central City Hospital of Oleksandria» of Oleksandria City Council, Oleksandria, Ukraine

⁷Kryyyi Rih Central District Hospital of the Dnipro Regional Council, Novomaiske, Ukraine

⁸Medical health center «Espina», Kharkiv, Ukraine

⁹CNCE «Odesa Regional Clinical Hospital» of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine

¹⁰SI «Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Zaporizhzhia region», Zaporizhzhia, Ukraine

¹¹CNCE «City Clinical Hospital № 1» of Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. Traumatic brain injury is one of the most common forms of neurosurgical and neurological pathology in the whole world, which is accompanied by high mortality and disability of patients, severe consequences with persistent temporary loss of working capacity. Treatment of patients with traumatic brain injury is a complex and multifaceted problem and requires adequate correction of many pathophysiological disorders. Currently, such therapeutic strategies as neuroprotection and symptomatic treatment do not allow to achieve the expected result and do not affect the reduction of mortality rates, which necessitates the search for new approaches to treatment. The article presents the clinical experience of using a pathogenetically based scheme of cytoprotective therapy with the drugs Xavron, Neurocitin and Tivortin, that aims to protect the neurovascular unit (vascular and nervous components) and impact on all stages of the ischemic cascade in patients with traumatic brain injury.

Key words: traumatic brain injury, ischemic cascade, neurovascular unit, neuroprotection, Xavron, Neurocitin, Tivortin.

Information about the authors:

Selyuk Olga V.— Doctor of Philosophy, Lieutenant colonel of the medical service, Senior lecturer of the Department of Military General Practice — Family Medicine of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

Yakovleva Natalia V.— Neurologist of the Department of Neurology, CNCE «Third Cherkasy City Emergency Hospital», Cherkasy, Ukraine.

Uvarova Olena S.— Head of the Therapeutic Department, CNCE «Clinical Hospital of Emergency Medical Care» of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine.

Vovchenko Natalia V.— Neurologist of the Hospital of the State Border Guard Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Bublii Julia S.— Neurologist of the Obuhiv Central District Hospital, Obuhiv, Ukraine.

Dyachuk Tatiana M.— Neurologist of the CE «Central City Hospital of Oleksandria» of Oleksandria City Council, Oleksandria, Ukraine.

Baluta Bohdan Yu.— Neurologist of the Kryyyi Rih Central District Hospital of the Dnipro Regional Council, Novomaiske, Ukraine.

Pogulyaeva Tatiana M.— Neurologist of the Medical health center «Espina», Kharkiv, Ukraine.

Khabetova Iryna V.— Candidate of Medical Sciences, Head of the Neurological Department CNCE «Odesa Regional Clinical Hospital» of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine.

Tyuryumina Olena M.— Head of the Department of Neurology, SI «Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Zaporizhzhia region», Zaporizhzhia, Ukraine.

Yablon Irina S.— CNCE «City Clinical Hospital № 1» of Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 25.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 28.04.2023

Розвиток штучного інтелекту в сучасній медицині

А.А. Висоцький¹, О.О. Суріков², С.В. Василюк-Зайцева³

¹Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, Миколаїв, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

³Державний університет телекомунікацій, Київ, Україна

Анотація. У статті представлено огляд сучасного стану і розвитку штучного інтелекту в медичній галузі, існуючі впровадження, показано необхідність впровадження в медичних установах. **Мета:** дослідити та висвітлити сучасний розвиток штучного інтелекту в галузі охорони здоров'я. **Результати.** Розглянуто історичні аспекти, сучасний стан розвитку штучного інтелекту, його методів та засобів у різних галузях медицини: кардіології, ортопедії, офтальмології, лабораторній діагностиці. **Висновок.** Показано актуальність впровадження штучного інтелекту у сфері охорони здоров'я для підвищення точності діагностики, коректного лікування та якості обслуговування пацієнтів, а також зниження робочого навантаження на медичних працівників.

Ключові слова: штучний інтелект, галузь охорони здоров'я, машинне навчання, нейронні мережі.

Вступ

Останніми десятиліттями значно підвищився інтерес до застосування штучного інтелекту (ШІ) у сфері охорони здоров'я, який змінює парадигму завдяки зростанню доступності медичних даних і швидкому прогресу аналітичних методів. Його можна застосовувати для різних типів медичних даних — структурованих і неструктурзованих. Популярні методи ШІ включають методи машинного навчання (МН) для структурованих даних, такі як класична машина опорних векторів і нейронна мережа, сучасне глибоке навчання, а також обробку неструктурзованих даних. До основних галузей медицини, де застосовують інструменти ШІ, належать онкологія, неврологія, кардіологія, ендокринологія, стоматологія та ін. [1]. Найбільші світові IT-компанії, серед них Microsoft, IBM, Intel, Google та ін., мають власні розробки на основі ШІ, які допомагають вирішувати подібні задачі. Наприклад, IBM Watson — суперкомп'ютер фірми IBM, оснащений системою ШІ, створений групою дослідників під керівництвом Девіда Феруччі, використовується для допомоги у прийнятті управлінських рішень при лікуванні хворих на рак легень.

Історія розвитку

Термін ШІ вперше введений групою вчених на конференції, що відбулася 1956 р. в Дартмутському коледжі (Нью-Гемпшир, США). Їх метою було розробити комп'ютерні системи, здатні виконувати завдання, які зазвичай потребують людського інтелекту. Міністерство оборони США інвестувало значні кошти в декілька проектів, які зрештою були припинені через недооцінену складність та брак обчислювальної потужності [2]. У МН використовуються математичні методи для прогнозування або класифікації даних без необхідності програмувати правила та попереодні знання людини. Початкові підходи МН розроблені для вирішення простих лінійних проблем. У наступні десятиліття розроблені штучні нейронні мережі, які функціонували в каскаді з кількох процесорів і забезпечували можливість розв'язувати дуже складні нелінійні проблеми. Розвиток МН протягом століття значно зрос після появи інтернету, що привело до сучасних хмарних систем. Подальше зростання

спричинене розробкою графічних процесорів, створених для ігрової індустрії. Ці процесори здатні значно покращити паралельну обробку великих обсягів даних, що дозволяє навчати надзвичайно складні моделі з великими обсягами даних [2].

У наш час університети США, Нідерландів, Китаю, Японії та інших країн активно займаються розробкою програм та створенням медичних закладів, які оснащені ШІ [3–5].

Застосування ШІ у медицині вперше описано в 1976 р., коли використано комп'ютерний алгоритм для виявлення причин гострого болю в животі [7]. ШІ дає можливість виявити такі захворювання, як рак шкіри, діабетична ретинопатія [8]; при вдосконаленні класифікації патології, наприклад, описі сканованих зображень у радіології або особливостей електрокардіограмами (ЕКГ) [2, 9]; у прогнозуванні моделей захворювань, яскравим прикладом чого є алгоритми на основі МН, розроблені під час пандемії COVID-19 [10, 11]. Бездротові або безконтактні технології є особливо важливими під час пандемії COVID-19, оскільки потребують найменшого контакту інфікованих хворих і медичних працівників. Технологія радіочастотного зондування здатна збирати інформацію з тіла пацієнта. Передача цієї інформації через алгоритми ШІ дає цінні результати без будь-якої прямої участі медичних працівників. Технології віддаленого безконтактного зондування, інтегровані з інтелектуальними алгоритмами МН, здатні давати правильні результати в режимі реального часу, що може бути легко використано клініцистом для моніторингу та діагностики захворювання, а саме симптомів COVID-19, наприклад порушень дихання у вигляді задишкі та ін. [12].

Діагностика

Виробники медичного обладнання активно досліджують та розробляють програми, за допомогою яких ШІ аналізує зображення з комп'ютерної томографії (КТ), для вдосконалення КТ-зображень, а також для лабораторних аналізів крові, збору даних з вимірювачів артеріального тиску, електрокардіографів та інших пристрій, навіть вивчення ДНК пацієнтів, щоб підібрати найбільш коректні методи лікування (рис. 1) [5].

Рисунок 1 Частка розподілу застосування ШІ в медицині (модифікація за [6])



У лабораторній медицині ШІ можна використовувати для прийняття оперативних рішень, а також для автоматизації або розширення людських робочих процесів. Конкретні програми включають автоматизацію приладів, виявлення помилок, прогнозування, інтерпретацію результатів, використання тестів, геноміку та аналіз зображень (рис. 2) [13].

Для впровадження ШІ співробітникам лабораторної діагностики знадобиться відповідна освіта, що стосується технології та використання, що може допомогти зменшити витрати на охорону здоров'я, покращити доступ для отримання вичерпної інформації та підвищити якість медичної допомоги, яка надається пацієнту [14].

Офтальмологія

В офтальмології ШІ застосовують для підтвердження діагнозу захворювань, читання зображень, виконання топографічного картування рогівки та розрахунків інтраокулярних лінз. Офтальмологічна візуалізація забезпечує спосіб діагностики та об'єктивного виявлення прогресування низки хвороб, яка включає діабетичну ретинопатію, вікову дегенерацію жовтої плями, глаукому та інші офтальмологічні розлади. У якості діагностичних методів в офтальмологічній практиці використовують два методи візуалізації: цифрову фотографію очного дна та оптичну когерентну томографію.

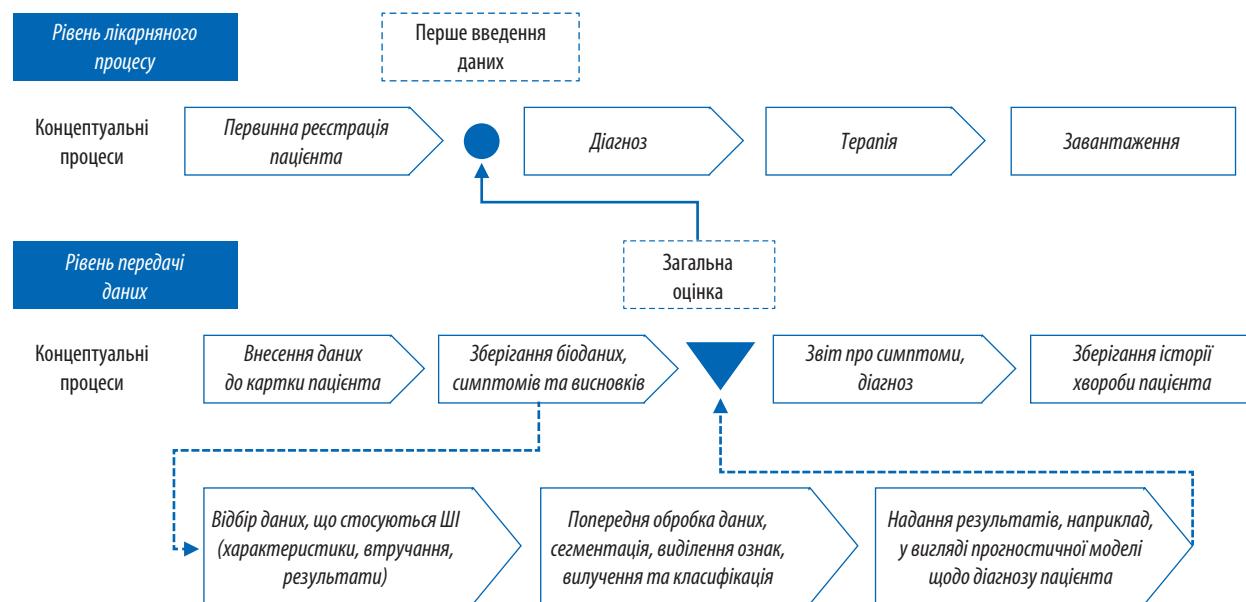
фію. Очікується, що найближчим часом разом з ШІ і МН нададуть офтальмологам автоматизовані пристрої для ранньої діагностики та своєчасного лікування захворювань цього профілю [8].

Кардіологія

Впровадження в клінічну практику ШІ при серцево-судинних захворюваннях поступово набирає обертів і, як очікується, зрештою охопить уесь спектр стратифікації ризику, діагностики, лікування та прогнозу [2]. Алгоритми класифікації вже застосовані в кількох пакетах програмного забезпечення для попередньої обробки ехокардіографічних зображень (сегментація зображення). Наприклад, камери серця можна окреслити автоматично і розрахувати такі значення, як фракція викиду або вимірювання поздовжньої деформації. Розроблена також сегментація на основі КТ і магнітно-резонансної томографії серця, запропонована можливість прогнозувати результати візуалізації перфузії міокарда позитронно-емісійною томографією на основі інтеграції простих даних [9]. Це свідчить про те, що відбір пацієнтів для направлення на спеціалізовану та вартісну візуалізацію можна оптимізувати за допомогою ШІ.

Нешодавно метод МН застосований для інтеграції генетичної та клінічної інформації для покращення прогнозування ішемічної хвороби серця порівняно зі звичайними факторами ризику [15]. Невдовзі в лікарнях можна очікувати на впровадження систем візуалізації та ЕКГ, що покращить відтворюваність й точність вимірювань, діагностики та рішень щодо лікування. Моделі МН, що використовують дані візуалізації або ЕКГ для прогнозування ішемічної хвороби серця, допоможуть запобігти зайвим катетеризаціям серця та госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому. Впровадження інструментів для кращого виявлення аритмій і інших порушень на ЕКГ може сприяти кращій стратифікації ризику та дистанційному моніторингу пацієнтів за допомогою програм для смартфонів. Застосування прогностичних моделей відповіді на лікування даст змогу проводити індивідуальну терапію для кожного пацієнта [2].

Рисунок 2 Впровадження ШІ в процеси медичних закладів (модифікація за [6])



Ортопедія

Оцінено та кількісно визначено викривлення хребта при сколіозі, а також розроблено алгоритми, здатні обчислювати кут Кобба за допомогою топографії поверхні перед використанням рентгенограм і тривимірних зображенень. Згодом ШІ використали для виявлення інших видів патології хребта, наприклад кили диска або переломів хребців. Крім того, використання сегментації зображення в реальному часі використовують як інструмент навігації в хірургії хребта [16, 17]. Нещодавно сфера застосування ШІ для допомоги в діагностичній візуалізації розширилася за межі хребта, починаючи з ідентифікації переломів стегна до розривів меніска м'яких тканин у коліні. Відбувся також переход до алгоритмів, що забезпечують детальнішу оцінку захворювання [18, 19]. Помітний розвиток ШІ в ортопедії сприятиме підвищенню точності та зручності у стратифікації ризиків, прийнятті клінічних рішень, підтримці та розширенні роботизованої хірургії [16, 17].

Стоматологія

ШІ та нейронні мережі активно використовують у стоматологічній радіології для полегшення діагностики, планування та прогнозування результатів лікування [20]. У реставраційній стоматології нейронні мережі можуть виявляти каріес або реставрацію зуба, а також полегшити вибір методу лікування каріесу [21]. В ендодонтії нейронні мережі можуть бути корисними для виявлення періапікальних пошкоджень і переломів коренів зубів, оцінки анатомії системи кореневих каналів, прогнозування життєздатності стовбурових клітин пульпи зуба, визначення вимірювань робочої довжини та прогнозування успіху процедур повторного лікування [22, 23]. В ортодонтії вони можуть полегшити діагностику та планування лікування, маркування цефалометричних точок, анатомічний аналіз, оцінкуросту, розвитку та результатів лікування [20, 24, 25]. Окрім цього, ШІ поширюється в пародонтології, і у вищезазначених дослідженнях використовувався для оцінки втрати кісткової тканини навколо імпланту та прогнозування розвитку пародонтиту [20].

Висновок

ШІ має невикористаний потенціал у сфері охорони здоров'я. Державні та приватні медичні установи вже сьогодні можуть впроваджувати та використовувати ШІ і таким чином сприяти переходу від наукових розробок до реального застосування. У разі успішного впровадження ШІ може знизити навантаження на медичних працівників і підвищити якість роботи, яка виконується за рахунок зменшення кількості помилок і підвищення точності.

Список використаної літератури

- Anahtar M.N., Yang J.H., Kanjilal S. (2021) Applications of machine learning to the problem of antimicrobial resistance: an emerging model for translational research. *J. Clin. Microbiol.*, 59(7): e0126020. doi: 10.1128/JCM.01260-20.
- Benjamins J.W., Hendriks T., Knuuti J. et al. (2019) A primer in artificial intelligence in cardiovascular medicine. *Neth. Heart. J.*, 27(9): 392–402. doi: 10.1007/s12471-019-1286-6.
- Kamphuis B. (2018) Universiteiten kunnen belangstelling voor kunstmatige intelligentie niet aan. *Ned. Omroep. Sticht. nos.nl/artikel/2241732-universiteiten-kunnen-belangstelling-voor-kunstmatige-intelligentie-niet-aan.html*.
- Mervis J. (2018) MIT to use \$350 million gift to bolster computer sciences. *Science*. www.science.org/content/article/mit-use-350-million-gift-bolster-computer-sciences.
- Nikkei Staff Writers (2018) Japan plans 10 «AI hospitals» to ease doctor shortages. asia.nikkei.com/Politics/Japan-plans-10-AI-hospitals-to-ease-doctor-shortages.
- Jiang F., Jiang Y., Zhi H. et al. (2017) Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc. Neurol.*, 2(4): 230–243. doi: 10.1136/svn-2017-000101.
- Aung Y.Y.M., Wong D.C.S., Ting D.S.W. (2021) The promise of artificial intelligence: a review of the opportunities and challenges of artificial intelligence in healthcare. *Br. Med. Bull.*, 139(1): 4–15. doi: 10.1093/bmb/ldab016.
- Balyen L., Peto T. (2019) Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*, 8(3): 264–272. doi: 10.22608/APO.2018479.
- Juarez-Orozco L.E., Knol R.J.J., Sanchez-Catasus C.A. et al. (2020) Machine learning in the integration of simple variables for identifying patients with myocardial ischemia. *J. Nucl. Cardiol.*, 27(1): 147–155. doi: 10.1007/s12350-018-1304-x.
- Chen J., See K. (2020) Artificial intelligence for COVID-19: rapid review. *J. Med. Internet. Res.*, 22: e21476. doi: 10.2196/21476.
- Saeed U., Shah S.Y., Ahmad J. et al. (2022) Machine learning empowered COVID-19 patient monitoring using non-contact sensing: An extensive review. *J. Pharm. Anal.*, 12(2): 193–204. doi: 10.1016/j.jpha.2021.12.006.
- Ostaschenko T.M., Kozak N.D., Kozak D.O. (2021) Coordination aspects of pharmacovigilance system adjustment in terms of the global COVID-19 pandemic. *Ukr. J. Mil. Med.*, 2(4): 161–165. DOI: 10.46847/ujmm.2021.4(2)-161.
- Haymond S., McCudden C. (2021) Rise of the Machines: Artificial Intelligence and the Clinical Laboratory. *J. Appl. Lab. Med.*, 6(6): 1640–1654. doi: 10.1093/jalm/jfab075.
- Paranjape K., Schinkel M., Hammer R.D. et al. (2021) The value of artificial intelligence in laboratory medicine. *Am. J. Clin. Pathol.*, 155(6): 823–831. doi: 10.1093/ajcp/aqaa170.
- Dogan M.V., Grumbach I.M., Michaelson J.J. et al. (2018) Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLoS ONE*, 13: e0190549. doi: 10.1371/journal.pone.0190549.
- Hui A.T., Alvandi L.M., Eleswarapu A.S. et al. (2022) Artificial intelligence in modern orthopaedics: current and future applications. *JBJS Rev.*, 10(10). doi: 10.2106/JBJS.RVW.22.00086.
- Federer S.J., Jones G.G. (2021) Artificial intelligence in orthopaedics: A scoping review. *PLoS One*, 16(11): e0260471. doi: 10.1371/journal.pone.0260471.
- Saygili A., Albayrak S. (2019) An efficient and fast computer-aided method for fully automated diagnosis of meniscal tears from magnetic resonance images. *Artif. Intell. Med.*, 97: 118–130. doi: 10.1016/j.artmed.2018.11.008.
- Carballido-Gamio J., Yu A., Wang L. et al. (2019) Hip fracture discrimination based on statistical multi-parametric modeling (SMPM). *Ann. Biomed. Eng.*, 47(11): 2199–2212. doi: 10.1007/s10439-019-02298-x.
- Ossowska A., Kusiak A., Świetlik D. (2022) Artificial intelligence in dentistry—narrative review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 19(6): 3449. doi: 10.3390/ijerph19063449.
- Geetha V., Aprameya K.S., Hinduja D.M. (2020) Dental caries diagnosis in digital radiographs using back-propagation neural network. *Health Inf. Sci. Syst.*, 8: 1–14. doi: 10.1007/s13755-019-0096-y.
- Orhan K., Bayrakdar I.S., Ezhov M. et al. (2020) Evaluation of artificial intelligence for detecting periapical pathosis on cone-beam computed tomography scans. *Int. Endod. J.*, 53: 680–689. doi: 10.1111/iedj.13265.
- Pauwels R., Brasil D.M., Yamasaki M.C. et al. (2021) Artificial intelligence for detection of periapical lesions on intraoral radiographs: Comparison between convolutional neural networks and human observers. *Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 131: 610–616. doi: 10.1016/j.oooo.2021.01.018.
- Kim B.S., Yeom H.G., Lee J.H. et al. (2021) Deep learning-based prediction of anesthesia after third molar extraction: a preliminary study. *Diagnostics*, 11: 1572. doi: 10.3390/diagnostics11091572.
- Liu Z., Liu J., Zhou Z. et al. (2021) Differential diagnosis of ameloblastoma and odontogenic keratocyst by machine learning of panoramic radiographs. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 16: 415–422. doi: 10.1007/s11548-021-02309-0.

Development of artificial intelligence in modern medicine

A.A. Vysotskyi¹, O.O. Surikov², S.V. Vasyluk-Zaitseva³

¹Pylyp Orlyk International Classic University, Mykolaiv, Ukraine

²National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

³State University of Telecommunications, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article provides an overview of the current state and development of artificial intelligence in the medical industry, existing implementations, and shows the need for

Відомості про авторів:

Висоцький Антон Анатолійович — кандидат медичних наук, доцент кафедри охорони здоров'я Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика, Миколаїв, Україна. orcid.org/0000-0002-9694-262X

Суріков Олександр Олександрович — кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фармацевтичних технологій та забезпечення якості ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна. orcid.org/0000-0003-2134-1595

Василюк-Зайцева Світлана Вікторівна — магістр філософії у фізиці, старший викладач кафедри вищої математики Інституту інформаційних технологій Державного університету телекомунікацій, Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-0875-462X

Адреса для кореспонденції:

Висоцький Антон Анатолійович
54001, Миколаїв, вул. Котельна, 2
E-mail: a25antonio@gmail.com

implementation in medical institutions. **Aim:** to research and highlight the current development of artificial intelligence in healthcare. **Results.** The historical aspects, the current state of the development of artificial intelligence, its methods and tools in various fields of medicine, namely cardiology, orthopedics, ophthalmology, and laboratory diagnostics, are considered.

Conclusion. The article shows the relevance of introducing artificial intelligence into the healthcare sector to improve the accuracy of diagnosis, correct treatment and quality of patient care, as well as reduce the workload of medical specialists.

Key words: artificial intelligence, healthcare, machine learning, neural networks.

Information about the authors:

Vysotskyi Anton A. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Health Care, Pylyp Orlyk International Classic University, Mykolaiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-9694-262X

Surikov Oleksandr O. — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technologies and Drug Quality Assurance, Institute of Advancement of Pharmacy Specialists, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-2134-1595

Vasyluk-Zaitseva Svitlana V. — Master of Philosophy in Physics, Senior lecturer of the Department of Higher Mathematics, Institute of Information Technologies of the State University of Telecommunications, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-0875-462X

Address for correspondence:

Anton Vysotskyi
54001, Mykolaiv, Kotelna str., 2
E-mail: a25antonio@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 05.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 12.04.2023



ГАРДАСИЛ
[квадривалентна рекомбінантна вакцина проти вірусу папіломи людини (типов 6, 11, 16, 18)]

САМЕ ЧАС ЗАХИСТИТИ ВІД ВПЛ

ГАРДАСИЛ – вакцина проти вірусу папіломи людини, типів 6, 11, 16, 18⁴



РЕКОМЕНДАЦІЯ, ЩО МОЖЕ ДОПОМОГТИ ЗАПОБІГТИ РАКУ ТА ЗАХВОРЮВАННЯМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ ВПЛ

Вірус папіломи людини є найпоширенішою причиною вірусних інфекцій статевих шляхів у світі та спостерігається у 99% передракових захворювань шийки матки^{1,2,3}

90% випадків раку анального отвору пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

90% випадків аногенітальних конділому спричинені ВПЛ 6 та 11 типу.

70% випадків раку вульви та піхви пов'язані з ВПЛ 16 та 18 типу.

КОМУ ТА ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ?⁴

- | | |
|-----------------------------------|--|
| ДІТЯМ
ВІД 9 ДО 13 РОКІВ | • ЗА СХЕМОЮ ІЗ ДВОХ ДОЗ
• (0,5 МЛ: 0 ТА 6 МІСЯЦІВ) |
| ДІТЯМ ВІД 14 РОКІВ
ТА ДОРОСЛИМ | • ЗА ТРЬОХДОЗОВОЮ СХЕМОЮ
• (0,5 МЛ: 0, 2 ТА 6 МІСЯЦІВ) |

Вакцинація рекомендована усім дорослим:
жінкам до 45 років та чоловікам до 26 років

Література

1. Вірус папіломи людини і рак шийки матки. 22.02.2022. 2. CDC. Sexes Home. Basic Information About HPV and Cancer. https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info_3.html. Meites E, et al. Human Papillomavirus. Aug 2021, pp. 165–178. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гардасіл/Gardasil[®], вакцина противірусу папіломи людини (типов 6, 11, 16, 18) національна рекомендація. РТН України №2378 від 29.12.2022.

Ключова інформація з безпеки

Показання. Вакцина Гардасіл до застосування діагнам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань, які викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ) 6, 11, 16, 18 типів*. Протипоказання. Гіперчувствливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини. Особам, у яких розвиваються симптоми, які свідчать про гіперчувствливість після введення дози препарату Гардасіл, введення наступної дози вакцини протиказано. Як і щодо інших вакцин, застосування вакцини Гардасіл потрібно відкласти у разі наявності у пацієнта гострого захворювання, що супроводжується температурою. Способ застосування та доза. Вакцину слід вводити шляхом внутрішньомозкової ін'єкції. Препарат не можна вводити внутрішньовеноно. Дозування. Для вакцини від 9 до 13 років включно: Гардасіл можна застосовувати за схемою із двох доз (до 0,5 мл: 0 та 6 місяців). Якщо другу дозу введено раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обробити якості вакцини Гардасіл та зробити третю дозу. Для вакцини від 14 років і дорослих: Гардасіл слід застосовувати за тридововою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Найбільш поширені побічні реакції: Частота побічних реакцій встановлена як: дуже часто (> 10%); ерітема, біль, набряк у місці ін'єкції; головний біль; часто (від ≥100 до < 110) нудота, бліда у кінкавах, ліхоманка, гематома, скерб у місці ін'єкції. Особливі заходи безпеки: перед застосуванням вакцини добре збагачати. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному обсязі. Попередньо написаний штам призначений тільки для радіального використання.

*Мається на увазі діагнам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів: рак шийки матки, пульві, рак та рап анального каналу, спричинений ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і настинуті передракових або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18; цервікальна внутрішньооптегітальна неоплазія 2 та 3 ступеня та ендокапілярна шийки матки *in situ*; цервікальна внутрішньооптегітальна неоплазія 1 ступеня 1; 2 та 3 ступеня. Діагнам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньооптегітальній неоплазії (анального каналу), 2 та 3 ступеня. Для застосування вакцини Гардасіл від 9 до 26 років слід застосувати за інструкцією вакцини Гардасіл та інструкцією за застосуванням вакцини Гардасіл. Для застосування вакцини Гардасіл та інструкцією за застосуванням вакцини Гардасіл. Для застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтеся з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія «МСД» не рекомендує застосування лікарських засобів нашої, ніж це передбачено в чинній інструкції для медичного застосування Гардасіл (РТН України №2378/01/01).

UA-HRV-00064 Матеріал затверджений: 04.2023. Матеріал дійсний до: 04.2025.

ТОВ «МСД Україна» м. Київ, 03038, Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, пов. 3, корп. 1. www.msd.ua

Якщо у Вас виникли запитання з медичної інформації про продукцію компанії «МСД» або скажіть на якість препарату, напишіть нам на drcs.ukraine.cis@merck.com. Матеріал призначений виключно для фахівців сфері охорони здоров'я. Для розподілу/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії «МСД» зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine-cis@merck.com.



Суттєве зниження частоти поширення кондилом на статевих органах у жінок та чоловіків протягом шести років після вакцинації проти вірусу папіломи людини у Швеції

Анотація. Вступ. У період 2007–2011 рр. опортуністична вакцинація проти вірусу папіломи людини була доступна у Швеції і витрати на неї частково покривалися для дівчат віком 13–17 років, що дозволило досягти загального охоплення вакцинацією на рівні 30%. **Об'єкт і методи дослідження.** Усі жінки та чоловіки віком 15–44 роки, у яких виявлено кондиломи у Швеції в період 2006–2012 рр. Проведено оцінку середньорічних відсоткових змін (average annual percent changes — AAPC) частоти захворюваності. **Результати.** З 2008 р. спостерігали значне зниження захворюваності у жінок віком 15–24 роки (AAPC –8,5...–18,5%); подібний ефект відмічено і для чоловіків віком 15–29 років (AAPC –7,0...–16,6%), починаючи з 2010 р. і далі. Незважаючи на низьке охоплення вакцинацією жіночого населення та відсутність охоплення щепленнями чоловіків, відмічено подібне зниження захворюваності на кондиломи серед чоловіків та жінок із затримкою >1 року для чоловіків.

Ключові слова: кондиломи, вірус папіломи людини, вакцина, населення.

Вступ

Вакцинацію проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) у Швеції запроваджено наприкінці 2006 р. У період 2007–2011 рр. надано часткові дотації для проведення щеплень дівчатам віком 13–17 років з орієнтовним охопленням вакцинацією цієї когорти на рівні 30%, тоді як чоловіки імунізації не підлягали. Згодом розпочалася організована програма з вакцинації, орієнтована на дівчат віком 10–12 років, до якої потім включили й дівчат віком 13–18 років.

Хоча вакцинація проти ВПЛ доступна протягом понад десятиліття, ще занадто рано проводити оцінку її ефективності стосовно впливу на виникнення інвазивного раку шийки матки. Натомість проміжні захворювання, такі як передракові стани шийки матки та кондиломи, можуть бути використані в якості проміжних результатів для оцінки ефективності вакцини, що продемонстровано в рандомізованих клінічних дослідженнях та певних популяціях населення [1, 2]. Кондиломи вважають доброкісним захворюванням; невисокоонкогенні 6-та 11-ти типи ВПЛ, які входять до складу чотиривалентної вакцини проти ВПЛ, є чинниками більшості випадків інфікування [3]. Враховуючи швидкий початок розвитку захворювання після інфікування, кондиломи можуть бути маркерами ефективності програм з вакцинації одразу після їх впровадження. Такі країни, як Австралія та Данія, одразу досягли значного охоплення населення вакцинацією та повідомляють про зниження поширення кондилом [4, 5].

Раніше повідомлялося про показники захворюваності на кондиломи після чотирьох років впровадження вакцинації, які знизилися серед жінок молодого віку, тоді як серед чоловіків зменшення частоти розвитку патології не виявлено [6]. У нижче наведеному дослідженні вивчали результати поширення кондилом після шести років вакцинації, а саме: подальше зниження частоти захворюваності серед жінок і рівень поширення кондилом серед чоловіків.

*За матеріалами: Herweijer E, Ploner A., Sparén P. (2018) Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*, 36(15): 1917–1920. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.097.

Об'єкт і методи дослідження

Тенденції щодо захворюваності на кондиломи досліджували за допомогою екологічного дизайну. До групи населення, яку вивчали, входили всі жінки та чоловіки віком 15–44 роки, які проживали у Швеції в період проведення дослідження у 2006–2012 рр.

Дані про популяцію у Швеції отримано від Статистичної служби Швеції. За допомогою Реєстру пацієнтів Швеції ідентифіковано дані про стаціонарні/амбулаторні відвідування лікарів з причини виявлення кондилом. Реєстр призначення препаратів застосовували для отримання інформації про виписані фармацевтичні препарати для лікування пацієнтів з кондиломами. Цей метод описано раніше [6].

Випадки кондилом встановлювали за Реєстром пацієнтів, використовуючи Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду, код захворювання — А63.0. Рецепти на препарати подофілотоксину та іміквімоду, що застосовують для місцевого лікування при кондиломах, ідентифікували в системі Реєстру призначення препаратів за допомогою анатомо-терапевтично-хімічних кодів D06B B04 та D06B B10 відповідно. Подофілотоксин застосовують винятково, а іміквімод — практично винятково при кондиломах в осіб віком до 45 років, які становили дослідну групу дослідження. Було дозволено враховувати більше одного випадку кондилом під час подальшого дослідження. Новий випадок кондилом встановлювали за відсутністю лікування протягом попередніх 6 міс, тобто відсутності відвідування лікаря з приводу кондилом та виписування нових рецептів на лікарські засоби, що застосовували протягом календарного року, враховуючи

Оцінка населення представлена за статтю, віком та календарним роком і проведена для визначення даних всередині року та враховувала коливання показників народжуваності, еміграції та смертності. З метою підрахунку рівня захворюваності (Р3) враховували середньорічні оцінки часу настання ризику. Р3 визначали протягом календарного року, враховуючи

стать та популяцію, яка поділена на віковий 5-річний період. Лінійні регресивні моделі логарифма РЗ на кондиломи залежно від календарного року враховували вік та стать і використовували для обрахунку щорічної відсоткової зміни та 95% довірчого інтервалу (ДІ). Крім того, сегментовані моделі з однією точкою розриву були придатні для внесення можливих змін у РЗ на кондиломи за допомогою програми R-package [7].

У подальшому середньорічні відсоткові зміни підраховували за періоди 2006–2007, 2008–2009 та 2010–2012 рр. До 2007 р. дотацій для проведення вакцинації не виділяли і тільки декілька осіб було щеплено в період 2006–2007 рр.; РЗ в цей період відображав показник до вакцинації. Охоплення щепленнями протягом періоду 2008–2009 рр. було на середньому рівні, тоді як значну частку когорти населення відповідного віку було щеплено в період 2010–2012 рр., таким чином, встановлено різні періоди для проведення аналізу вакцинації.

Аналіз даних виконували за допомогою пакета SAS статистичної версії 9.4 (SAS Institute Inc., Кері, Північна Кароліна). Статистичний аналіз проведено з використанням R версії 3.3.1 (R Core Team, Віденсь, Австрія). Дослідження затверджено Регіональною радою з етики (Regional Ethical Review Board) в Стокгольмі, Швеція. Жодної письмової згоди учасників не було потрібно для проведення цього дослідження.

Результати

Для жінок віком 15–19 років РЗ на 100 тис. людино-років залишався стабільним у період 2006–2008 рр. (632–669), де точка розриву відмічена в календарному році 2008.6 (р=0,011), після чого частота знизилася до 329 (95% ДІ 308–351) у 2012 р. Відповідні показники оцінки середньорічних відсоткових змін (average annual percent changes — AAPC) у періоди 2008–2009 рр. та 2010–2012 рр. становили –13,0% (95% ДІ –16,8...–8,9%) та –18,6% (95% ДІ –22,8...–14,1%) відповідно. Аналогічну тенденцію зі стабільним РЗ в період 2006–2008 рр. (1059–1075) та подальше його зниження спостерігали у жінок віком 20–24 роки. Статистично достовірна точка розриву відмічена в календарному році 2008.5 (р=0,008) і зниження привело до AAPC на рівні –8,6% (95% ДІ –10,5...–6,6%) та –11,3% (95% ДІ –13,5...–9,1%) для 2008–2009 та 2010–2012 рр. відповідно. Серед жінок віком 25–29 років спостерігали стабільне зниження РЗ з 602 (95% ДІ 573–632) випадків у 2006 р. до 469 (95% ДІ 445–494) — у 2012 р., що співпадало з AAPC на рівні –4,2% (95% ДІ –5,0...–3,4%) протягом усього періоду дослідження.

Для чоловіків віком 15–19 років РЗ на 100 тис. людино-років зрос з 211 (95% ДІ 195–228) у 2006 р. до 250 (95% ДІ 233–268) випадків у 2009 р., співпадаючи з AAPC на рівні 6,6%

(95% ДІ 2,4–10,9%) та 3,9% (95% ДІ 0,2–7,8%) для періодів 2006–2007 та 2008–2009 рр. відповідно. Статистично достовірна точка розриву відмічена за календарний рік 2008.9 (р=0,006) з подальшим зниженням РЗ та AAPC на рівні –16,6% (95% ДІ –21,7...–11,1%) за період 2010–2012 рр. Для чоловіків віком 20–24 та 25–29 років частота залишалася стабільною в період 2006–2010 рр. (РЗ 1048–1089 та 870–914 відповідно).

Достовірне значення точки розриву відмічено в календарний рік 2010.8 (р=0,009) та 2010.9 (р<0,050), що підтверджується зниженням AAPC в період 2010–2012 рр. на рівні –11,0% (95% ДІ –14,3...–7,6%) та –7,0% (95% ДІ –13,2...–0,4%) для чоловіків віком 20–24 та 25–29 років відповідно (таблиця, рисунок).

Не виявлено жодних ознак стосовно змін тенденції частоти випадків кондилом, які призводять до зниження захворюваності, ні для жінок, ні для чоловіків віком від 30 років протягом дослідження.

Обговорення

Після шести років впровадження опортуністичної вакцинації проти ВПЛ у Швеції, яка частково матеріально покривалася для молодих жінок віком 13–17 років, спостерігали зниження частоти кондилом як серед жінок, так і серед чоловіків, незважаючи на низьке охоплення щепленням цільової групи населення. Найбільше зниження на рівні 19% у жінок та 17% у чоловіків відмічено серед наймолодшої когортної групи віком 15–19 років. У жінок зниження захворюваності встановлено вже в період 2008–2009 рр., тоді як у чоловіків воно розпочалося у 2010–2012 рр.

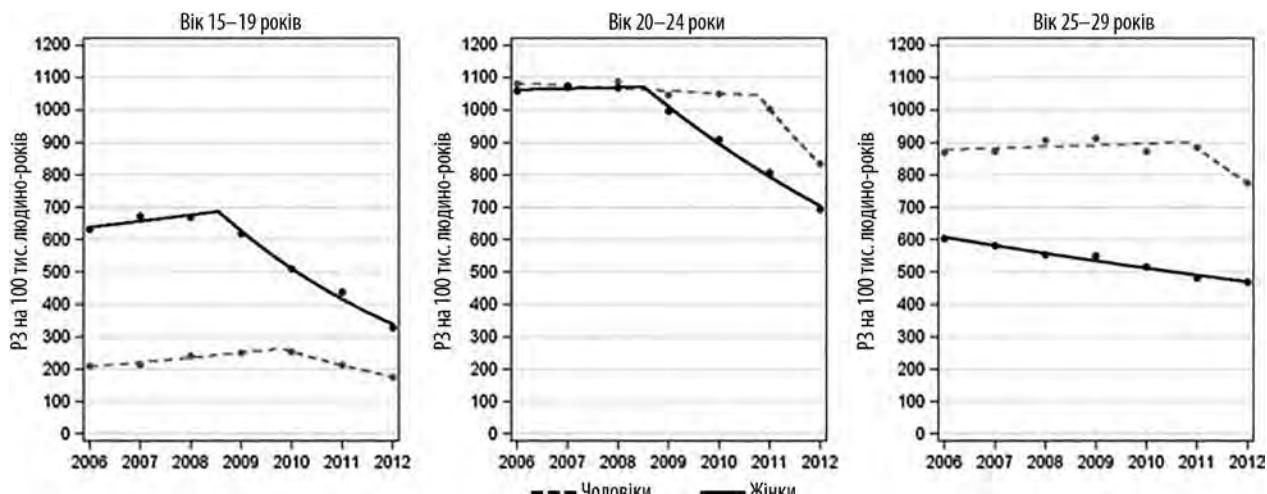
Зниження захворюваності серед молодих жінок швидше за все відображає прямі наслідки вакцинації проти ВПЛ, тоді як для чоловіків захисний ефект вакцини є, ймовірно, непрямим і пов'язаний з низьким рівнем передачі кондилом серед жінок. Тільки незначну частку чоловіків було щеплено у Швеції (<0,1%), і зниження захворюваності на кондиломах серед них встановлено із затримкою >1 року після того, як стало очевидним зниження цього показника серед жінок. Помічено подібну тенденцію до зниження частоти захворюваності, але меншими темпами серед жінок віком 20–24 роки, що може вказувати на ефект поведінки натовпу, а також може бути пов'язано з наявністю вже щеплених жінок, у яких відмічено позитивний ефект від вакцинації (14,8%).

У метааналізі встановлено зв'язок між значним рівнем охоплення населення вакцинацією та зниженням захворюваності на кондиломах і зменшенням частоти інфікування 16-та 18-м типами ВПЛ. Зниження на 14% рівня виникнення аногенітальних кондилом виявлено у дівчат віком 15–19 років після щеплення навіть за умови низького охоплення населення вакцинацією, тоді як відмічено зростання цього показника

Таблиця AAPC з відповідними 95% ДІ, показані для періодів 2006–2007, 2008–2009, 2010–2012 рр. за віком та статтю

Досліджувана група	AAPC (95% ДІ)		
	2006–2007 рр.	2008–2009 рр.	2010–2012 рр.
Жінки, вік:			
15–19 років	2,8	(–5,5–11,8)	–13,0
20–24 роки	0,4	(–3,5–4,4)	–8,6
25–29 років*	–4,2	(–5,0...–3,4)	–4,2
Чоловіки, вік:			
15–19 років	6,6	(2,4–10,9)	3,9
20–24 роки	–0,7	(–2,1–0,6)	–0,7
25–29 років	0,5	(–2,1–3,2)	0,5

*Сегментована модель з точкою розриву не привела до значно кращої відповідності моделі порівняно з моделлю без точки розриву, що перевірено тестом Девіса. Таким чином, модель, яка адаптована до даних жінок віком 25–29 років, базувалася на моделі без сегментованих зв'язків.

Рисунок Захворюваність на кондиломи за віком, статтю та календарним роком

до 61% при значному рівні охоплення [2]. За низького рівня охоплення населення опортуностичною вакцинацією, тобто при щепленні 25% цільової категорії людей [8], результати цього дослідження краще порівнювати з консервативними оцінками і, схоже, що частота захворюваності на національному рівні співпадає із зазначеними даними. Починаючи з 2012 р. у Швеції розпочалася програма з вакцинації, орієнтована на дівчат віком 10–12 років, до якої згодом увійшли дівчата віком 13–18 років, у результаті чого охоплення населення щепленнями становило 80 та 60% відповідно [9]. У майбутньому очікується більш суттєве зниження частоти захворювань, пов'язаних із ВПЛ.

До сильних сторін дослідження відносять включення всього населення Швеції та встановлення випадків кондилом на загальнодержавному рівні в умовах як стаціонару, так і поліклініки. До дослідження включено всі нові діагностовані випадки кондилом, включаючи вперше виявлені та ті, що діагностовані в подальшому, що дозволило оцінити підвищення захворюваності серед населення Швеції в період низького охоплення вакцинацією проти ВПЛ.

До обмежень випробування відносять те, що не можна встановити причинно-наслідкові зв'язки на основі дизайну екологічного дослідження [10], оскільки неможливо поєднувати методики. Проте масштаби та часовий період зниження захворюваності серед жінок наймолодшого віку підтверджує недоцільність поєднання дизайнів дослідження. Однак зниження рівня поширення кондилом серед жінок відповідає результатам інших обсерваційних досліджень, у яких порівнювали осіб, яким проведено щеплення, та використовували дані кожного учасника [11, 12]. Разом з тим до нашого дослідження увійшли переважно жінки. Чоловіки були включені до дослідження за умови, що вони мали сімейні зв'язки з будь-якою жінкою, яка входила до бази даних, що призводить до потенційної недооцінки неодружених чоловіків, оскільки не враховували дані щодо захворюваності на кондиломи серед чоловіків, які не мали родинних стосунків із жінками, які проживають у Швеції. Однак, виходячи з підрахунків населення Статистичної служби Швеції у 2011 р., 96% шведських чоловіків було включено в це дослідження.

Висновок

Можна констатувати зниження захворюваності на кондиломи як серед жінок, так і серед чоловіків, через шість років після запровадження опортуностичної

вакцинації проти ВПЛ, у період низького охоплення жінок і відсутності охоплення чоловіків. Найбільш виражене зниження захворюваності спостерігали в наймолодших когортах. Зниження цього показника у чоловіків спостерігали із запізненням принаймні на рік порівняно з жінками.

Список використаної літератури

1. FUTURE II Study Group (2007) Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J. Infect. Dis.*, 196(10): 1438–1446. doi: 10.1086/522864.
2. Drolet M., Bénard É., Boily M.-C. et al. (2015) Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 15(5): 565–580.
3. Garland S.M., Steben M., Sings H.L. et al. (2009) Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J. Infect. Dis.*, 199(6): 805–814.
4. Ali H., Donovan B., Wand H. et al. (2013) Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 346: f2032.
5. Baandrup L., Blomberg M., Dehlendorff C. et al. (2013) Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex. Transm. Dis.*, 40(2): 130–135.
6. Leval A., Herweijer E., Arneheim-Dahlström L. et al. (2012) Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J. Infect. Dis.*, 206(6): 860–866.
7. Muggeo V.M.R. (2003) Estimating regression models with unknown break-points. *Stat. Med.*, 22(19): 3055–3071.
8. Swedish National Quality Register for Cervical Cancer Prevention (2014) Prevention of Cervical Cancer in Sweden: Annual Report 2014. Stockholm, Sweden: Swedish National Quality Register for Cervical Cancer Prevention.
9. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-databaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-hpvvaccinationer/>.
10. Weinberg G.A., Szilagyi P.G. (2010) Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J. Infect. Dis.*, 201(11): 1607–1610.
11. Blomberg M., Dehlendorff C., Munk C., Kjaer S.K. (2013) Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin. Infect. Dis.*, 57(7): 929–934.
12. Leval A., Herweijer E., Ploner A. et al. (2013) Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 105(7): 469–474.

Адаптол®

Мебікар*

*Темгіколурил (в європейському досьє)

Для лікування неврозу з тривожним компонентом¹

Від європейського виробника з 50-річним досвідом



- ✓ Вже через 30 хв після прийому зменшує тривожність¹
- ✓ Відпускається без рецепту¹
- ✓ Не викликає звикання та синдрому відміни¹

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного нижче, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, моб. +380936312296, ел. пошта dmytro.savchenko@insuvia.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Matyua.Babenko@olainfarm.com
Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 119х, офіс 34.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ² для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL)

Дюча речовина: мебікар; 1 таблетка містить мебікар 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Анксиолітики. **Код ATХ №5ВХ. Показання.** Невроз та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційної лабільності, відчуттям тривоги та страху. Для підсилення переносимості нейролептиків або транкілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинової залежності як засіб, що зменшує появу до куріння. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мебікару або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Дії.** Досід застосуванням діям відсутній. **Лобінні реакції.** З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блівання, діарея). У такому випадку слід знищити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому високих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свірбік, крапив'янка, ангионевротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. **Загальні порушення:** рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температурі тіла може знизитися на 1–1,5 °C прийомом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Дюча речовина лікарського засобу Адаптол® – мебікар – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму – його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біцикличної структури. Адаптол® має піріміну транкілізуючу (анксиолітичну) активність, усуває або послідовно відчуває неспокою, тривожність, страх, внутрішні емоційні напруження та роздратування. Заспокійливий ефект прийому не супроводжується міндаляцією та порушенням координації рухів. Крім заспокійливого, Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембронестабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структур, які входять до лімбіко-ретікулярного комплексу, зокрема на емоціогенізм зоні гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінєргічну та адренергічну – сприяє їх збалансованості і та інтерагії, але не чинить периферичної адренонегативної дії. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. **Категорія відпуску.** Без рецепту. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / ISC «Olainfarm». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вулиця Руніць 5, Олайн, LV-2114, Латвія / 5 Rupnīca street, Olaine, LV-2114, Latvia. **Реєстраційне посвідчення** № UA/2785/01/01.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ² для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL)

Дюча речовина: мебікар; 1 капсула містить мебікар 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Анксиолітики. **Код ATХ №5ВХ. Показання.** Невроз та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційної лабільності, відчуттям тривоги та страху. Для підсилення переносимості нейролептиків або транкілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинової залежності як засіб, що зменшує появу до куріння. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мебікару або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Дії.** Препарат не призначений для застосування дітям. **Лобінні реакції.** Адаптол® як і інші лікарські засоби, може спричиняти побічні реакції, хоча вони проявляються не у всіх пацієнтів. Частота побічних реакцій за класифікацією MeDRA (Медичний словник термінології регуляторної діяльності): дуже часто (>1/10); часто (>1/100 до <1/10); нечасто (>1/1000 до <1/100) дуже рідко (<1/10 000); частота проявів невідома (неможливо визначити за доступними даними). З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блівання, діарея). У разі алергічної реакції прийомом препарату припинити. **Загальні порушення:** рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температурі тіла може знизитися на 1–1,5 °C прийомом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Дюча речовина препарата Адаптол® – мебікар – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму: його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біцикличної структури. Адаптол® має піріміну транкілізуючу (анксиолітичну) активність, усуває або послідовно відчуває неспокою, тривожність, страх, внутрішні емоційні напруження та роздратування. Заспокійливий ефект прийому не супроводжується міндаляцією та порушенням координації рухів. Препарат не знижує рулювну активність, тому Адаптол® застосовується відповідно до підсумкового відбору. На цій підставі Адаптол® відноситься до дієтичних транкілізаторів. Снодійного ефекту не виявляє, але посилює дію снодійних засобів та поліпшує сон при його порушенні. Крім заспокійливого, Адаптол® чинить ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу та розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембронестабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структур, які входять до лімбіко-ретікулярного комплексу, зокрема на емоціогенізм зоні гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК-ергічну, холінергічну, серотонінєргічну та адренергічну – сприяє їх збалансованості і та інтерагії, але не чинить периферичної адренонегативної дії. У нейромедіаторному профілі дії Адаптол® присутні дофамінові/нінотропініві компонент. Препарат проявляє антиагоністичну активність відносно збудження адренергічної та глутаматергічної систем та підсилює функціонування гальмівних серотонін-ГАМК-ергічних механізмів мозку. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. **Категорія відпуску.** Без рецепту. **Виробник.** АТ «Олайнфарм» / ISC «Olainfarm». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вулиця Руніць 5, Олайн, LV-2114, Латвія / 5 Rupnīca street, Olaine, LV-2114, Latvia. **Реєстраційне посвідчення** № UA/2785/02/01.

**Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ®.

**Джерело: Proxima data, Rx test Q1-3 2022

***Невроліг, кардіолог, сімейних лікарів

1. Інструкція для медичного застосування препарату Адаптол®

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених винятково для професіоналів сфері охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфері охорони здоров'я. Адаптол07022023UA

OlainFarm

Вплив війни на людину. Зміни психіки та характеру в умовах воєнного стану

М.М. Орос

Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Анотація. *Мета:* дослідити перебіг тривожних розладів у внутрішньо переміщених осіб із зони бойових дій. **Об'єкт і методи дослідження.** Досліджено 2100 внутрішньо переміщених осіб. Для забезпечення комплексного оцінювання психоемоційного статусу переселенців проводили опитування з використанням індивідуально розробленої анкети, міжнародних шкал та тестів в онлайн- та офлайн-форматах. **Результати.** За шкалою Бека депресію виявлено у 53,0% сангвініків, 46,0% холериків, 78,0% меланхоліків та 39,0% флегматиків. Серед осіб, які готові повернутися наразі додому, депресію виявлено у 43,0% та з тих, хто не готовий повернатися, — у 79,0%. За даними тесту Спілбергера — Ханіна, у 53,0% осіб низький, 45,0% — середній та у 2,0% — високий рівень тривоги. Високий рівень тривожності виявлено у 17,0% флегматиків, 48,0% сангвініків та 35,0% холериків. **Висновки.** Найбільш схильні перед внутрішньо переміщених осіб до розвитку депресії жінки-меланхоліки, які не готові повернатися додому. Високий рівень тривожності мають особи жіночої статі, які позитивно ставляться до місцевого населення, не мають депресивних симптомів, але відчувають страх за власне життя. До розвитку посттравматичного стресового розладу більш схильні жінки без постійного місця проживання, сангвініки, з легким ступенем депресії та легким/середнім рівнем тривожності.

Ключові слова: війна, стрес, депресія, тривога, посттравматичний стресовий розлад.

Вступ

Ми живемо у ХХІ ст., у період значного технологічного прогресу. Україна знаходиться майже в центрі Європи, одного з найпрогресивніших і демократичних регіонів світу. Остання війна в Європі тривала 80 років тому. З того часу багато що змінилося, з'явилися нові цінності, нові можливості, суспільство стрімко прогресувало. Поняття «війна» поступово відходило в минуле, але зовсім не зникло. І ось історія повторюється.

Особливістю сучасних збройних конфліктів є те, що під час військових дій страждає все населення країни, втягнутої в конфлікт. У такій ситуації у людей відбувається переоцінка всіх цінностей, досягнень та здобутків, змінюються психіка і світосприйняття. Вони змушені покидати свої домівки, щоб рятувати життя, шукати прихистку в інших місцях, де у них немає родичів, друзів чи просто знайомих. У людей змінюється ставлення до оточуючих, життя та самих себе. У таких випадках необхідними є вивчення і оцінка психоемоційного стану людей для надання їм кваліфікованої допомоги та запобігання виникненню несприятливих наслідків для їхнього життя.

Мета: дослідити перебіг тривожних розладів у внутрішньо переміщених осіб (ВПО) із зони бойових дій.

Завдання дослідження:

- дослідити зміни характеру, поведінки та психоемоційного стану у ВПО із зони бойових дій;
- дослідити динаміку виникнення та перебіг депресивних розладів у ВПО;
- провести розподіл на групи за рівнем стресу для подальшого їх спостереження та/або надання відповідної допомоги;
- на основі проведених досліджень запропонувати низку соціальних заходів, які би знизили рівень посттравматичного стресового розладу (ПТСР);
- створити критерії прогнозу виникнення ПТСР в осіб з різним темпераментом, типом особистості та даними анамнезу.

Об'єкт і методи дослідження

Досліджено 2100 ВПО з різних регіонів України, де ведуться бойові дії: особи різного віку та статі, з різним трудовим анамнезом, але об'єднані одним горем. У багатьох з них війна забрала батьків, дітей, коханих, дім та надію на благополуччя в майбутньому.

Для забезпечення комплексного оцінювання психоемоційного статусу ВПО проводили опитування з використанням індивідуально розробленої анкети, міжнародних шкал та тестів в онлайн- та офлайн-форматах. Для онлайн-опитування створено електронні опитувальники на платформах Google Forms, Telegram, Viber. Використовували індивідуально розроблену анкету, шкалу депресії Бека, тест Спілбергера — Ханіна, опитувальник симптомів ПТСР, шкалу оцінки впливу травматичної події (ШОВТП), тест Маєрс-Бріггс.

Результати

Опитано 2100 ВПО різного віку та статі, переважно (77,0%) жінки. 40,0% опитаних — з Київської обл. Майже 80,0% респондентів добре відкликаються про місцеве населення. За типом темпераменту більшість (51,5%) опитаних — сангвініки. 80,0% готові повернутися додому після закінчення бойових дій ([табл. 1](#)).

Для оцінки типу особистості використовували тест Маєрс-Бріггс. Відповідаючи на запитання, респондент обирає один із двох варіантів твердженів, які визначають, до яких тенденцій він схиляється. У результаті визначається, до якого з 16 типів особистості належить опитуваний [1] ([рисунок](#)).

Шкала депресії Бека — один із перших тестів, що вирізняється високою релевантністю та специфічністю, створених для використання у клінічній практиці з метою діагностики та оцінки рівня депресивних розладів. Незважаючи на час розробки, шкала депресії Бека не застаріла і сьогодні широко застосовується в психіатричній та психотерапевтичній практиці [2]. За цією шкалою

Таблиця 1 Розподіл ВПО за статтю, рівнем освіти, типом темпераменту, ставленням до місцевого населення та готовністю повернутися додому після закінчення бойових дій

Стать, освіта	Тип темпераменту	Ставлення до місцевого населення	Готовність повернутися додому після закінчення бойових дій
23,0% — чоловіки (n=483); повна середня 49,0% (n=1029)	Сангвінік 51,5% (n=1082)	Позитивне 80,0% (n=1680)	Готові 80,0% (n=1680)
77,0% жінки (n=1617); повна вища 40,0% (n=840)	Холерик 30,5% (n=641)	Нейтральне 16,0% (n=336)	Не готові 20,0% (n=420)
Неповна вища 11,0% (n=231)	Флегматик 13,5% (n=284) Меланхолік 4,5% (n=95)	Негативне 4,0% (n=84)	

легку депресію відмічали у 56,0% осіб, депресія відсутня — у 44,0%. За шкалою Бека депресію виявлено у 53,0% сангвініків, 46,0% холериків, 78,0% меланхоліків та 39,0% флегматиків (табл. 2, 3). Тобто найбільш скильні до переходу в депресивний стан меланхоліки, найменш — флегматики. Сангвініки та холерики є відносно стійкими або на скильність до розвитку депресії впливають додаткові фактори навколошнього середовища або риси характеру. Особи чоловічої та жіночої статі майже однаково скильні до депресії, але все ж таки жінки є менш стійкими. Серед тих, хто готовий повернутися наразі додому, депресію виявлено у 43,0%, серед тих, хто не готовий повернатися, — у 79,0% (див. табл. 2). Таким чином, можна зробити висновок, що найбільш скильні до розвитку депресії жінки-меланхоліки, які не готові повернатися додому.

Для оцінки рівня тривожності використовували тест Спілбергера — Ханіна, оскільки більшість із відомих методів оцінки рівня тривожності дають змогу оцінити тільки або особистісну тривожність, або поточний стан тривожності, або більш специфічні реакції. Единим способом, що може диференціювати тривожність і як особистісну

властивість, і як стан, є методика, запропонована Спілбергером [3]. За результатами цього тесту низький рівень тривоги виявлено у 53,0%, середній — у 45,0%, високий — у 2,0% респондентів (див. табл. 3). Щодо кореляції між рівнем тривожності і статтю, середній або високий рівень тривожності майже однаково часто виникає у жінок (46,0%) та чоловіків (42,0%), однак робити такий висновок не можна через великий розрив у кількості опитаних жінок та чоловіків, що, ймовірно, пов’язане з тим, що багато чоловіків залишилися на територіях, охоплених військовими діями, у складі Збройних сил України або територіальної оборони.

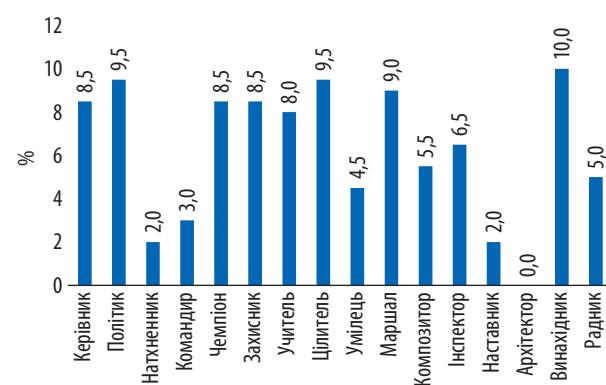
За даними тесту Спілбергера — Ханіна, високий рівень тривожності виявлено у 17,0% флегматиків, 48,0% сангвініків та 35,0% холериків. За типом особистості за тестом Маєрса-Бріггс певної кореляції не відзначено, оскільки майже рівномірно визначено різні типи особистості. Виявлено, що жінки (75,0%) більш скильні до розвитку реактивної тривожності, ніж чоловіки (25,0%). 100,0% цих осіб позитивно ставляться до місцевого населення. Найбільшою проблемою на цьому етапі життя 54,0% визначають страх за власне життя. ПТСР розвинувся у 25,0% випадках.

Отже, ВПО з високим рівнем тривожності — переважно жінки, які позитивно ставляться до місцевого населення, не мають депресивних симптомів, але відчувають страх за власне життя або непокоються через відсутність постійного місця проживання, сангвініки або холерики. Саме такі особи мають високий рівень виникнення ПТСР.

Для оцінки впливу травматичної події використовували ШОВТП. Перший її варіант опублікований у 1979 р. L.M. Horowitz [4]. Опитувальник складається з 15 пунктів, ґрунтуються на самозвіті і виявляє переважання тенденції уникнення або вторгнення (нав’язливого відтворення) травматичної події. Наступний етап досліджень полягав у виявленні, клінічному описі та перевірці протистояння цих двох тенденцій у процесі короткої терапії. Результати досліджень дали змогу висловити теоретичні уявлення про існування двох найбільш загальноприйнятих специфічних категорій переживань, що виникають у відповідь на вплив травматичних подій.

Особливої уваги потребують ВПО, в яких рівень вторгнення та уникнення за ШОВТП високий. Високий рівень вторгнення відмічали переважно у жінок (77,0%). 88,0% з таких осіб морально не були готові втікати. За типом темпераменту 55,0% — сангвініки, 45,0% — холерики, за типом особистості переважно (33,0%) «цілителі». Найбільша проблема на цьому етапі у 45,0% опитаних — страх за власне життя, у 45,0% — відсутність постійного місця проживання. Високий рівень збудження виявляли тільки у жінок (100,0%), 90,0% морально не були готові втікати, 40,0% — сангвініки, 40,0% — холерики. Найбільшою про-

Рисунок Тип особистості ВПО за Маєрса-Бріггс



Таблиця 2 Наявність депресії у представників різних типів темпераменту та зв’язок між депресією і готовністю повернутися додому

Тип темпераменту	Сангвінік	Холерик	Меланхолік	Флематик
Виявлено депресію за шкалою Бека, %	53,0	46,0	78,0	39,0
Готовність повернутися додому	Готові	Не готові		
Виявлено депресію за шкалою Бека, %	43,0		79,0	

Таблиця 3 Результати опитування за шкалою депресії Бека, тестом Спілбергера — Ханіна та ШОВТП

Шкала депресії Бека	Тест Спілбергера — Ханіна	ШОВТП		
		Вторгнення	Уникнення	Фізична збудливість
56,0% (n=1176) легкий рівень депресії	53,0% (n=1113) низький рівень тривожності	Високий 4,5% (n=95)	Високий 0% (n=0)	Високий 4,5% (n=105)
44,0% (n=924) депресія відсутня	45,0% (n=945) середній рівень тривожності	Підвищений 65,5% (n=1376)	Підвищений 39,0% (n=819)	Підвищений 71,5% (n=1502)
	2% (n=42) високий рівень тривожності	Середній 30% (n=630)	Середній 59,5% (n=1250)	Середній 24% (n=462)
		Низький 0% (n=0)	Низький 1,5% (n=32)	Низький 0,5% (n=11)

блемою на цьому етапі у 40,0% був страх за власне життя, у 40,0% — відсутність постійного місця проживання.

Отже, портрет людини з можливим ПТСР: жінка без постійного місця проживання, сангвінік, з легким ступенем депресії та легким/середнім рівнем тривожності.

Обговорення

Війна в Україні негативно вплинула на різні аспекти життя суспільства. У багатьох людей виник стан безнадійності, безпорадності та депресії. На цьому фоні можуть відмічатися психотропні порушення, в тому числі ПТСР.

ПТСР небезпечний тим, що в людини можуть виникати дисоціативні флешибеки.

I стадія — шок (триває до 1-ї доби). Людина не розуміє, як могли статися такі жахливі події, що зараз взагалі відбувається. Людина не вірить у те, що відбувається, заперечує його.

II стадія — адреналіновий період (розвивається через 1 добу і триває 1 тиж.). Людина вважає, що вона може все. У цей період люди активно допомагають одне одному, їм здається, що вони непереможні. Але мозку енергетично важко працювати в такому стані, на постійній межі своїх можливостей, тому він вмикає функцію захисту: згодом людина відчуває спустошення, виснаження.

III стадія — спустошення. Рівень адреналіну знижується, людина впадає у відчай, вона не може контролювати свої почуття, з'являється паніка. Але з часом настає період плато.

IV стадія — плато. У цей період людина найбільш ефективна. Вона усвідомлює, що ситуація швидко не зміниться і до неї треба адаптуватися, виконувати рутинну роботу.

V стадія — ненависті, що становить небезпеку для тих, хто вже живе мирним життям, і небезпеку в майбутньому.

Особам, які підходять під портрет особи з високою імовірністю виникнення ПТСР, слід звернутися за професійною допомогою до спеціаліста з психічного здоров'я для проходження курсу терапії та, за необхідності, призначення медикаментозного лікування.

Найбільш ефективні психотерапевтичні методи при ПТСР — когнітивно-поведінкова терапія та метод десенсибілізації та репроцесуалізації травми за допомогою руху очей (Eye Movement Desensitization and Reprocessing). Ці два методи рекомендовані сучасними протоколами допомоги при ПТСР.

Перший етап психотерапії доцільно комбінувати із застосуванням анксіолітичних засобів, але небензодіазепінового ряду, зокрема фенібутом (Ноофен®). Він є корисним для роботи головного мозку, пам'яті, швидкості та точності реакції. Analog нейротрансмітера гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) — речовина, що сприяє

проведенню нервових імпульсів у головному мозку, — фенібут, згідно із задумом виробника мав бути безпечною альтернативою лікам із серйозними побічними ефектами. Натомість на сьогодні немає досліджень, що підтверджували б ефективність цього препарату, за значали б оптимальне дозування та можливі побічні ефекти. Ноофен® високоефективний для лікування цефалгії напруги, яка часто виникала в обстежуваних пацієнтів [5, 6].

Ще один препарат, який рекомендовано застосовувати як у гостру фазу тривоги при стресі, так і для профілактики її виникнення, а також в комбінації з психотерапією, — Адаптол®. За своєю хімічною структурою Адаптол® є біциклічним похідним сечовини, тобто близький до природних метаболітів організму — сечовини і навіть пуринів, тобто не є ксенобіотиком — чужорідною для організму сполукою, що, виходячи з максимальної фізіологічності ефектів, апріорі підвищує його безпеку. Хоча формально Адаптол® належить до представників денних анксіолітиків, його фармакологічні властивості є набагато різnobічнішими. Головна його відмінність від класичних препаратів анксіолітиків — поєднання системних нейромедіаторних та клітинних механізмів дії. Серед основних нейромедіаторних ефектів препарату — його центральна ГАМК-ергічна, серотонінєргічна та менш виражена холінергічна дія на тлі значної адренолітичної активності та антиглутаматергічної дії. Е підстави припускати наявність у цього препарату прямого міметичного ефекту щодо ГАМК-рецепторів (відмінного від бензодіазепінів) та М-холінорецепторів. Загалом ГАМК-ергічною дією переважно і пояснюється наявність у препарату Адаптол® протитривожних властивостей. Однак якщо розглядати центральні ефекти препарату в цілому, слід насамперед підкреслити його нормалізувальний вплив на баланс активності різних нейромедіаторних систем у головному мозку, а саме — активувальний щодо гальмівного медіатора — ГАМК, та послаблювальний — щодо збуджувальних нейротрансмітерів — норадреналіну та глутамату, а також нормалізація взаємовідносин адрено- та серотонінєргічного впливу. Саме дисбаланс в активності зазначених нейромедіаторних систем (у співвідношенні збудливого та гальмівного впливу) лежить в основі патогенезу різних форм неврозів та порушень центральних механізмів регуляції вегетативних функцій [7, 8].

Таким чином, у дії препарату Адаптол® як «вегетостабілізатора» та адаптогена найважливішу роль відіграє його комплексний вплив на систему взаємозв'язків нейромедіаторних систем головного мозку.

Слід зазначити, що, відповідно до періодизації розвитку стресової реакції, Адаптол® показаний, у першу чергу, в початкову — адаптивну — її фазу, яка визначається ще

збереженими механізмами адаптації, а на практиці — до нозологічною стадією розвитку патологічного процесу або на його початкових клінічних етапах. Це означає цінність препарату Адаптол® саме як інструмента стратегії фармакопрофілактики, спрямованої на максимальну підтримку повноцінної адаптивної реакції та запобігання розвитку конкретної нозології.

Фармакологічні засоби можуть застосовуватися, але їм не слід надавати перевагу перед травмафокусованою когнітивно-поведінковою терапією. Препаратами вибору є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: флюоксетин (20–60 мг на добу), пароксетин (20–40 мг на добу), сертralін (50–200 мг на добу) або інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну венлафаксин (75–150 мг на добу).

Щодо застосування транквілізатора бензодіазепінового ряду гідазепаму, слід зауважити, що його прийом може погіршувати стан депресії, викликати суїциdalні думки, підвищувати ризик розвитку деменції. Гідазепам може викликати звичання та синдром відміни, чинити негативний вплив на серцево-судинну систему, при його прийомі не рекомендовано вживасти алкоголь, виконувати види діяльності, які потребують підвищеної уваги або швидкої реакції [9, 10]. Тому на початковому етапі в гостру фазу тривоги при стресі обґрунтованим призначенням буде Адаптол®. Подальшу терапію необхідно коригувати згідно зі станом пацієнта.

Якщо немає адекватної відповіді на фармакотерапію щодо зменшення вираженості ознак ПТСР, слід провести додаткові консультації з фахівцями, щоб визначити доцільність підвищення дози в межах затверджених лімітів, переведення на альтернативний антидепресант, додавання празозину, рисперидону або оланzapіну як додаткових засобів, перегляду потенціалу для психологічного втручання.

Слід також відмовитися від неправильних методів боротьби зі стресом, таких як зловживання алкоголем, тютюнопаління або вживання наркотиків; залучитися підтримкою близьких; налагодити режим дня; повернути, за можливості, частину рутинних справ, займатися легкою фізичною активністю чи вправами, щоб знизити рівень стресу; не панікувати, а бути обачнішим, втримувати емоційну рівновагу, знаходити новий сенс у житті [11].

Слід зазначити, що ПТСР як один із можливих психологічних наслідків перенесення травматичної події виникає приблизно у 20% осіб (навіть за відсутності фізичного травмування), супроводжуючись як різними психічними розладами, так і психосоматичними порушеннями. Загальні закономірності щодо виникнення та розвитку ПТСР залежать від того, які саме травматичні події стали причиною психологічних і психосоматичних порушень — специфіка травматичного стресора. Протягом року відіграють екстремальність, вихід за межі звичайних переживань, інтенсивність рівня страху за своє життя, жаху та відчуття безпорадності. Важливими характеристиками є несподіванка, стрімкий темп розвитку катастрофічної події, тривалість дії та повторюваність впродовж життя [12].

Середні показники поширеності ПТСР в умовах воєнного часу становлять 15–30%, цілком дорівнюючи високим показникам ПТСР у жертв злочинів — 15–50%, тоді як загальна поширеність ПТСР після тяжкого стресу в мирний час становить лише 0,5–1,2%.

За різними даними, під час війни у В'єтнамі загинуло >58 тис. американських військових, було близько пів мільйона поранених. Але в наступні післявоєнні 10 років стільки ж людей загинуло за власним бажанням: суїцидом завершили життя майже 60 тис. ветеранів війни. Таку саму ситуацію відмічали й після війни в Афганістані, Іраку.

У низці досліджень зазначено, що ПТСР становить 10–50% медичних наслідків усіх бойових подій. Симптоми ПТСР часто не зникають навіть через 15–20 років після закінчення війни. Симптоми ПТСР відмічали у 29–45% (за різними джерелами) ветеранів Другої світової війни, 25–30% американських ветеранів в'єтнамської війни [13].

Порівнюючи масштаби війн, які відбувалися у ХХ ст. (Друга світова війна, війна у В'єтнамі, війна в Афганістані), і теперішньої війни в Україні, та оцінюючи кількість людей, які зазнали впливу цієї війни, можна стверджувати, що ПТСР, який виник в опитаних ВПО, відповідає середнім значенням і не є критично високим, але особи, в яких він виявленій, повинні отримувати комплексну фармакологічну, психіатричну та психологічну допомогу.

Висновки

1. Найбільш схильні серед ВПО до розвитку депресії жінки-меланхоліки, які не готові повернутися додому.
2. Високий рівень тривожності мають особи жіночої статі, які позитивно ставляться до місцевого населення, не мають депресивних симптомів, але відчувають страх за власне життя.
3. До розвитку ПТСР більш схильні жінки без постійного місця проживання, сангвініки, з легким ступенем депресії та легким/середнім рівнем тривожності.



Список використаної літератури

1. www.themeyersbriggs.com/en-US/Products-and-Services/Myers-Briggs.
2. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. (1961) An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry, 4: 561–571.
3. Spielberger C.D., Gorssuch R.L., Lushene P.R. et al. (1983) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press.
4. Horowitz L.M. (1979) On the cognitive structure of interpersonal problems treated in psychotherapy. J. Consult. Clin. Psychol., 47(1): 5–15.
5. Орос М.М., Сабовчик А.Я. (2019) Ефективність використання Ноофену в лікуванні цефалгії напруги. На допомогу практичному лікарю, 5–6: 81–87.
6. compendium.com.ua/info/262/noofen-sup-sup-500-mg/.
7. compendium.com.ua/info/137/adaptol-sup-sup-300-mg/.
8. Гиріна О.Н., Скаржевская Н.Л. (2010) Применение дневного транквилизатора «Адаптол» в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность. Укр. тер. журн., 1: 125–128.
9. compendium.com.ua/dec/273792/.
10. Horváth A., Szűcs A., Kamondi A. (2016) Risk Factors of Alzheimer's Disease: Depression in the Cross Fire. JSM Anxiety Depress., 1(2): 1009.
11. National Institute for Health and Care Excellence (2018) Post-traumatic stress disorder (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>).
12. Венгер О.П., Ястремська С.О., Рера Н.І. (2016) Посттравматичний стресовий розлад. Навч. посіб. для студентів вищ. мед. навч. закл. МОЗ України. Тернопіль, ТДМУ, 260 с.
13. Харченко В.Є., Шугай М.А. (2015) Психологічна діагностика та корекція посттравматичного стресового розладу особистості. Метод. посіб., 160 с.

The effect of war on people. Psyche and character changes under war conditions

M.M. Oros

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Abstract. Objective: to investigate the course of anxiety disorders in internally displaced persons from the war zone.

Object and research methods. 2100 internally displaced persons were studied. In order to provide a comprehensive assessment of their psycho-emotional status, a survey was conducted using an individually developed questionnaire, international scales and tests in online and offline formats.

Results. According to the Beck's Depression Inventory, depression was found in 53.0% of sanguine, 46.0% of choleric, 78.0% of melancholic and 39.0% of phlegmatic. Depression

was found in 43.0% of those who are ready to return home, and 79.0% of those who are not ready to return. According to the Spielberger — Hanin anxiety test, 53.0% of people have a low, 45.0% — an average, and 2.0% — a high level of anxiety. A high level of anxiety was found in 17.0% of phlegmatics, 48.0% of sanguine and 35.0% of choleric. **Conclusions.** Melancholic women who are not ready to return home are most prone to developing depression among internally displaced persons. Females who have a positive attitude towards the local population, do not have depressive symptoms, but fear for their own lives have a high level of anxiety. Women without a permanent residence, sanguine, with a mild depression and mild/moderate anxiety are more prone to the development of post-traumatic stress disorder.

Key words: war, stress, depression, anxiety, post-traumatic stress disorder.

Інформація про автора:

Михайло Михайлович Орос — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, Ужгород, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Михайло Михайлович Орос
88000, Ужгород, пл. Народна, 3

Information about the author:

Oros Mikhailo M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine.

Address for correspondence:

Mikhailo Oros
88000, Uzhgorod, Narodna Sq., 3

Надійшла до редакції/Received: 27.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 02.05.2023

Нові перспективи в лікуванні ішемічної хвороби серця у пацієнтів із порушеннями ритму серця й артеріальною гіпертензією

В.Б. Яблонська, Л.С. Холопов, О.В. Хижняк, В.А. Баташова-Галинська

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Анотація. *Мета:* встановити ефективність комбінованої фармакотерапії стенокардії у пацієнтів із порушеннями ритму серця із застосуванням ранолазину. *Об'єкт і методи дослідження.* Проведено відкрите проспективне дослідження за участю 17 пацієнтів із ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруги III–IV функціонального класу. Ефективність терапії оцінювали за допомогою опитування та клінічного огляду через 6 міс лікування. *Результати.* Наприкінці 1-го місяця напади стенокардії не виявили в жодного пацієнта зі стенокардією напруги III функціонального класу та у 50% хворих зі стенокардією напруги IV функціонального класу. Такі самі результати отримані під час опитування пацієнтів наприкінці 6 міс спостереження. Передсердну і шлуночкову екстрасистолію не відмічено наприкінці 1-го місяця у 5 із 9 пацієнтів з цими порушеннями ритму серця. Наприкінці 3 міс спостереження у жодного пацієнта не відзначали порушень ритму серця. *Висновок.* Ранолазин є ефективним компонентом антиангінальної терапії, що істотно впливає на якість життя пацієнта. Застосування ранолазину може бути ефективним у пацієнтів зі стенокардією, що супроводжується шлуночковою і передсердною аритмією, оскільки він є антиангінальним препаратом з доведеним не тільки антиішемічним і метаболічним, а також і антиаритмічним ефектами.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця, артеріальна гіпертензія.

Вступ

У лікуванні пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) важливим є підвищення якості життя, яке для пацієнта полягає у відсутності нападів стенокардії, поліпшенні толерантності до фізичного навантаження, контролі порушень ритму серця. На сьогодні питання контролю симптомів стенокардії залишається проблематичним, особливо в умовах хронічного стресу.

Для зменшення вираженості болювого синдрому відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) застосовують препарати як 1-ї, так і 2-ї лінії [1]. Одним із можливих напрямів зниження частоти виникнення нападів стенокардії, а також порушень ритму серця, покращання кардіоваскулярного прогнозу у пацієнтів із ІХС є призначення метаболічної терапії, зокрема ранолазину. Застосування такого антиангінального препарату, як ранолазин, стає особливо актуальним у пацієнтів із аритмією.

Ранолазин шляхом селективного пригнічення пізнього натрієвого току запобігає перевантаженню кардіоміоцитів іонами натрію, тим самим блокуючи накопичення іонів кальцію в клітині; це є одним із основних механізмів його антиішемічної дії. Крім того, ранолазин знижує ступінь тяжкості ішемічної та постішемічної діастолічної дисфункції лівого шлуночка шляхом зниження перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що є вторинним ефектом пригнічення пізнього натрієвого току. Ранолазин зменшує вираженість електричної дисфункції та діастолічного напруження, певною мірою посилює скоротливість міокарда та покращує його метаболізм [2–7].

У результаті пригнічення пізнього натрієвого току відмічається зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію і покращення діастолічного розслаблення. Зниження діастолічного напруження сприяє наповненню коронарних судин, що поліпшує кровопостачання міокарда і попереджає розвиток аритмії та прогресування серцевої недостатності [2, 8, 9].

Відомо, що наявність ішемії міокарда у пацієнтів із ІХС підвищує ризик розвитку порушень ритму серця. З іншого боку, у пацієнтів із ІХС підвищується ймовірність аритмогенної дії антиаритмічних препаратів, що обмежує їх вибір для лікування передсердних і шлуночкових аритмій. Це призводить до необхідності пошуку нових рішень для ефективного лікування ІХС, усунення нападів стенокардії та шлуночкових і передсердних аритмій. Ці завдання можна вирішити, використовуючи новий напрямок у терапії порушень ритму при ІХС, який ґрунтуються на антиаритмічних ефектах таких антиішемічних засобів, як блокатор пізнього натрієвого току ранолазин [10–13].

Метааналіз 8 рандомізованих досліджень вказує на те, що ранолазин як монотерапія чи в поєднанні з аміодароном знижує частоту нових випадків фібріляції передсердь у пацієнтів із ІХС або без неї на 40%, а також підвищує ймовірність конверсії в синусний ритм на 18% порівняно із застосуванням лише внутрішньовенного аміодарону [14].

З урахуванням цих даних застосування ранолазину як препарату 2-го ряду для лікування стабільної стенокардії відкриває нові можливості для антиангінальної терапії, особливо у пацієнтів із порушеннями ритму серця.

Мета: встановити ефективність лікування тяжкої форми стенокардії у пацієнтів із порушеннями ритму серця, застосовуючи в комбінованій фармакотерапії селективний інгібітор пізнього току ранолазин.

Об'єкт і методи дослідження

У Центрі реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету протягом 2022 р. проведено відкрите проспективне дослідження за участю 17 пацієнтів із IХС, стабільною стенокардією напруги III–IV функціонального класу (ФК). У дослідження включали пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги III–IV ФК [1], яким з метою посилення антиангінального ефекту на фоні прийому базисної прогнозмодифікуючої терапії (статини, анти тромбоцитарні препарати, інгібітори ренін-ангіотензинової системи, блокатори β-адренорецепторів) призначали ранолазин (Ранекса® 500) у дозі 500 мг 2 рази на добу вранці та ввечері незалежно від прийому їжі. Дозу препарату у 2 пацієнтів підвищено через 2 тижні з початку лікування до 1000 мг 2 рази на добу у зв'язку з недостатнім клінічним ефектом, але з хорошою переносимістю. При виборі препарату, який усуває ішемію на рівні кардіоміоциту, враховували наявність у 9 (52,9%) пацієнтів, включених у дослідження, порушення ритму серця у вигляді передсердної і шлуночкової екстрасистолії.

У всіх учасників дослідження відмічали артеріальну гіпертензію (АГ), але на момент включення в дослідження вони досягли цільових параметрів частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу виявлено у 11 (64,7%) пацієнтів.

Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні, мали високу прихильність до прийому базисної терапії.

У дослідження не включали хворих з перенесеним протягом 90 днів до включення гострим коронарним синдромом, гострим порушенням мозкового кровообігу, наявністю декомпенсованої серцевої недостатності, тяжкого декомпенсованого ЦД 2-го типу, онкологічного захворювання в активній фазі, непереносимості будь-якого з препаратів базисної терапії або ранолазину.

Ефективність проведеної терапії щодо клінічного перебігу стенокардії оцінювали за допомогою опитування та клінічного огляду через 6 міс лікування. Також з метою виключення небажаних явищ, корекції доз та проміжної оцінки додаткові візити проводили наприкінці 1-го та 3-го місяця спостереження.

Результати

Чоловіки становили 58,8% учасників дослідження, жінки — 41,2%. Розподіл пацієнтів за віком такий: 60–69 років — 35,3%, 70–79 років — 47,1%, 80–89 років — 17,6%.

Таблиця Характеристика нападів стенокардії у досліджуваних пацієнтів

Показник	На початку спостереження			Через 6 міс спостереження		
	III ФК	IV ФК	Усі	III ФК	IV ФК	Усі
Напади стенокардії, загальна кількість за тиждень	14,4±8,7	22,2±9,1	16,9±9,1	—	7,9±4,8	2,3±1,0
Напади стенокардії у стані спокою, кількість за тиждень	6,7±4,3	10,6±6,1	7,8±5,5	—	—	—
Тривалість нападів, хв	5,9±3,2	11,4±5,7	7,2±3,5	—	4,1±2,3	1,2±0,7
Прийом нітратів, кількість доз на тиждень	20,9±11,8	36,4±15,5	24,3±12,2	—	11,3±6,9	3,1±1,1

У **таблиці** наведено характеристику нападів стенокардії у пацієнтів на початку та через 6 міс спостереження.

У більшості пацієнтів (76,5%) виявлено стенокардію напруги III ФК, стенокардію напруги IV ФК — у 23,5% пацієнтів. При цьому у 82,4% пацієнтів відмічали напади стенокардії щодня, у 52,9% пацієнтів реєстрували стенокардію спокою.

Наприкінці 1-го місяця застосування ранолазину в усіх хворих зі стенокардією напруги як III, так і IV ФК відмічено позитивну динаміку у вигляді клінічного зменшення вираженості стенокардії, тривалості та інтенсивності ангінозних нападів. Крім того, до кінця 1-го місяця спостереження припинилися напади стенокардії спокою, які реєстрували до початку дослідження, в усіх пацієнтів зі стенокардією напруги III ФК та у 50,0% хворих зі стенокардією напруги IV ФК. У 76,5% пацієнтів кількість нападів стенокардії та застосування нітратів зменшилася більше ніж у 2 рази. У 23,5% пацієнтів наприкінці 1-го місяця спостереження нападів стенокардії не виявлено.

Наприкінці 3-го місяця ангінозні напади не зафіксовані в усіх пацієнтів зі стенокардією напруги III ФК та у 50% — IV ФК. У 2 (50,0%) пацієнтів зі стенокардією напруги IV ФК продовжили реєструвати ангінозні напади під час фізичного навантаження та емоційної напруги, але не частіше 1 разу на тиждень, при цьому були відсутні напади стенокардії у спокої. Такі самі результати отримані під час опитування пацієнтів наприкінці 6 міс спостереження.

Передсердну і шлуночкову екстрасистолію не виявили наприкінці 1-го місяця у 5 із 9 пацієнтів з цим порушенням ритму серця. Наприкінці 3 міс спостереження у жодного з пацієнтів не відзначено порушення ритму серця.

Обговорення

Метаболічні процеси в міокарді здорової людини та при захворюваннях серця є предметом багатьох сучасних досліджень. Пропонують різні варіанти терапії, спрямованої на поліпшення метаболізму міокарда та інших ланок серцево-судинної системи, зокрема застосування таких препаратів, як триметазидин, пергексилін, мельдоній, ранолазин тощо [15, 16].

Продемонстровано, що у хворих зі стабільною стенокардією, які отримували ранолазин як додаткову терапію, відмічали менше епізодів стенокардії, але підвищувався ризик виникнення несерйозних побічних ефектів порівняно з тими, хто отримував плацебо [17].

Результати, подібні до нашого дослідження, отримані у великому обсерваційному дослідженні ARETHNA AT, проведенному в Австрії, за участю 292 пацієнтів зі стабільною стенокардією. Вираженість симптомів зменшилася, про що свідчать зменшення кількості



нападів стенокардії, зниження частоти застосування нітратів, зниження балів за оцінкою Канадського товариства серцево-судинних захворювань (Canadian Cardiovascular Society) та покращання якості життя [18]. Крім того, у деяких публікаціях повідомляли про антиаритмічну активність ранолазину [19, 20].

Обмеженнями нашого дослідження є відносно короткий період спостереження, враховуючи те, що предметом дослідження є пацієнти із хронічними захворюваннями, а також невелика кількість учасників. Згодом необхідно збільшити кількість пацієнтів та оцінювати їх стан протягом більш тривалого періоду.

Результати нашого дослідження можуть бути використані при лікуванні хворих на ІХС, АГ з наявністю порушень ритму серця, які зазнають хронічного психологочного стресу, зокрема під час бойових дій або внаслідок інших стресових факторів.

Висновки

1. Ефективним компонентом антиангінальної терапії, який патогенетично зменшує вираженість ішемії на рівні кардіоміоциту при лікуванні стабільної стенокардії, є призначення селективного інгібітора пізнього натрієвого току ранолазину, що істотно впливає на якість життя пацієнта.

2. Доведена клінічна ефективність, гемодинамічна нейтральність, відмінна переносимість, добре вивчений профіль безпеки, можливість застосування у пацієнтів із супутніми захворюваннями дозволяє ранолазину стати хорошим доповненням до антиішемічних засобів, що є в арсеналі лікаря, і зайняти гідне місце в ряду препаратів для антиангінальної терапії.

3. Застосування ранолазину може бути ефективним у пацієнтах зі стенокардією, що супроводжується шлуночковою і передсердною аритмією, оскільки ранолазин є антиангінальним препаратом з доведеним не тільки антиішемічним і метаболічним, а також і антиаритмічним ефектами.



Список використаної літератури

- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. (2019) ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 41(3): 407–477. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
- Cattaneo M., Halasz G., Cattaneo M.M. et al. (2022) The Central Nervous System and Psychosocial Factors in Primary Microvascular Angina. Front. Cardiovasc. Med., 9: 896042. doi.org/10.3389/fcvm.2022.896042.
- Ismaiel A., Spinu M., Leucuta D.C. et al. (2022) Anxiety and Depression in Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. J. Clin. Med., 11(9): 2488. doi.org/10.3390/jcm11092488.
- Kofler T., Hess S., Moccetti F. et al. (2020) Efficacy of Ranolazine for Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction-A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Canad. J. Cardiol., 3(1): 101–108. doi.org/10.1016/j.cjco.2020.09.005.
- Reed M., Kerndt C.C., Gopal S., Nicolas D. (2023) Ranolazine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publ.
- Sharp R.P., Patatanian E., Sirajuddin R. (2021) Use of Ranolazine for the Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction. Am. J. Cardiovasc. Drugs, 21(5): 513–521. doi.org/10.1007/s40256-020-00462-6.
- Maulana S., Nuraeni A., Nugraha B.A. (2022) The Potential of Prognostic Biomarkers of Uric Acid Levels in Coronary Heart Disease Among Aged Popu-

lation: A Scoping Systematic Review of the Latest Cohort Evidence. J. Multidiscip Healthc, 15: 161–173. doi.org/10.2147/JMDH.S340596.

- Kaplan A., Amin G., Abidi E. et al. (2022) Role of ranolazine in heart failure: From cellular to clinic perspective. Eur. J. Pharmacol., 919: 174787. doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174787.
- Lovelock J.D., Monasky M.M., Jeong E.M. et al. (2012) Ranolazine improves cardiac dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity. Circ. Res., 110: 841–850. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.258251.
- Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. (2015) Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. Int. J. Cardiol., 181: 376–381.
- Putri D.K.S.C., Andrianto A., Al-Farabi M.J. et al. (2023) Efficacy of Ranolazine to Improve Diastolic Performance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur. Cardiol., 18: e02. doi: 10.15420/ecr.2022.10.
- Ghosh G.C., Ghosh R.K., Bandyopadhyay D. et al. (2018) Ranolazine: Multi-faceted Role beyond Coronary Artery Disease, a Recent Perspective. Heart Views, 19(3): 88–98. doi.org/10.4103/heartviews.heartviews_18_18.
- Manolis A., Kallistratos M., Poulimenos L. et al. (2022) Effects of ranolazine on various outcomes in patients with stable angina: an updated meta-analysis. Hellenic J. Cardiol., S1109-9666(22)00176-2. doi: 10.1016/j.hjc.2022.12.002.
- De Vecchis R., Ariano C., Giasi A., Cioppa C. (2018) Antiarrhythmic effects of ranolazine used both alone for prevention of atrial fibrillation and as an add-on to intravenous amiodarone for its pharmacological cardioversion: a meta-analysis. Minerva Cardioangiolog., 66(3): 349–359. doi: 10.23736/S0026-4725.17.04349-3.
- Rosano G.M.C., Vitale C. (2018) Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. Card. Fail. Rev., 4(2): 99–103. doi.org/10.15420/cfr.2018.18.2.
- Volynskyi D., Vakaliuk I. (2019) Use Of Meldonium In The Treatment Of Patients With Coronary Artery Disease And Concomitant Arterial Hypertension. Eu-reka: Health Sciences, 6(6): 9–14. doi.org/10.21303/2504-5679.2019.001018.
- Salazar C.A., Flores J.E.B., Espinoza L.E.V. et al. (2017) Ranolazine for stable angina pectoris. Cochrane Database Syst. Rev., 2(2): CD011747. doi: 10.1002/14651858.
- Zweiker R., Aichinger J., Metzler B. et al. (2019) Ranolazine: impact on quality of life in patients with stable angina pectoris, results from an observational study in Austria — the ARETHA AT study. Wien Klin. Wochenschr., 131(7–8): 165–173. doi: 10.1007/s00508-019-1481-x.
- Andrievskaya S., Krotenko V., Kolesnik V. (2019) New components of contemporary arrhythmology — the basics of pathogenesis and their clinical justification. Medicine of Ukraine, 16–23. doi: 10.37987/1997-9894.2019.8(234).187158.
- Leelapatana P., Thongprayoon C., Prasitlumkum N. et al. (2021) Role of Ranolazine in the Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Diseases, 9(2): 31. doi: 10.3390/diseases9020031.

New perspectives in the treatment of coronary artery disease in patients with heart arrhythmia and arterial hypertension

Iablonska V.B., Kholopov L.S., Khyzhnyak O.V., Batashova-Halinska V.O.

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Abstract. The aim of the study was to establish the effectiveness of combined pharmacotherapy of angina pectoris in patients with heart arrhythmia using ranolazine. **Materials and methods.** We conducted an open prospec-

tive study of 17 patients with coronary artery disease, stable angina pectoris of III–IV functional class. The effectiveness of the therapy was assessed using a survey and a clinical examination after six months of treatment. **Results.** At the end of the first month, anginal attacks were not observed in all patients with angina pectoris of III functional class and in 50% of patients with angina pectoris of IV functional class. The same results were obtained during the survey of patients at the end of 6 months of observation. Atrial and ventricular extrasystoles were not observed at the end of the first month in 5 of 9 patients with such

rhythm disturbances. At the end of three months of observation, none of the patients noted heart arrhythmia. **Conclusion.** Ranolazine is an effective component of anti-anginal therapy, which significantly improves the patient's quality of life. The use of ranolazine can be effective in patients with angina accompanied by ventricular and atrial arrhythmia, as it is an anti-anginal drug with proven anti-ischemic and metabolic, as well as anti-arrhythmic effects.

Key words: ischemic heart disease, heart arrhythmia, arterial hypertension.

Інформація про авторів:

Яблонська Вікторія Борисівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9533-3593

Холопов Леонід Семенович — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0002-3803-8827

Хижняк Олена Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0003-0942-2261

Баташова-Галинська Вікторія Олександрівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID ID: 0000-0002-6368-3481

Адреса для кореспонденцій:

Яблонська Вікторія Борисівна
65009, Одеса, вул. Тініста, 8
E-mail: 93vi_63@ukr.net

Information about the authors:

Iablonska Victoria B. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9533-3593

Kholopov Leonid S. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-3803-8827

Khyzhnyak Olena V. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-0942-2261

Batashova-Halinska Viktoriia O. — MD, PhD, Associate professor in Department of Internal Medicine № 2, Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-6368-3481

Address for correspondence:

Victoria Iablonska
65009, Odesa, Tinista str., 8
E-mail: 93vi_63@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 31.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 03.04.2023

Алгоритм первинного ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз залежно від тяжкості ураження

Т.І. Осадчук¹, О.А. Костогриз¹, О.В. Хиць²

¹ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України», Київ, Україна

²КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна

Анотація. Удосконалення методів оперативного лікування пацієнтів на пізніх стадіях остеоартриту колінного суглоба — одне з пріоритетних завдань сучасної травматології та ортопедії. У статті розглянуто проблему первинного ендопротезування при остеоартриті колінного суглоба, зокрема, у фокусі алгоритм вибору ендопротеза з урахуванням супутніх факторів, таких як стадія захворювання, вік пацієнта та ускладнення, у тому числі наявність або відсутність асептичного некрозу, контрактур, нестабільноті зв'язкового апарату.

Ключові слова: остеоартрит, колінний суглоб, тотальне ендопротезування.

Вступ

Остеоартріт (ОА) — найпоширеніше мультифакторіальне захворювання суглобів, яке характеризується хронічним бальзовим синдромом, функціональною недієздатністю та значним зниженням якості життя пацієнтів [1]. Відповідно до даних епідеміологічних досліджень, сьогодні у світі ОА відмічають у 10–20% популяції, у 10% випадків захворювання є причиною стійкої втрати працевздатності та інвалідності [2]. Останні два фактори мають вирішальне значення, оскільки визначають ОА не тільки як медичну, а й як соціальну проблему, адже ця патологія зазвичай вражає осіб працевздатного віку (40–60 років) [3, 4]. В Україні поширеність ОА становить майже 500 на 100 тис. населення. Найчастіше патологічний процес зачіпає велиki суглоби «навантаження» — кульшові та колінні. Серед ОА великих суглобів однією з найбільш актуальних проблем є ураження колінного суглоба (КС) — гонартроз, який наразі визнано найпоширенішою формою ОА [4]. На ОА КС припадає майже 4/5 тягаря ОА в усьому світі. Така частота пов'язана зі старінням населення, а також пандемією ожиріння [5, 6]. Згідно зі статистичними даними, у 7–22% людей у світі відмічають захворювання КС.

На ранніх стадіях хвороби застосовують різні методи консервативного та хірургічного лікування [7]. І хоча рівень розвитку медицини сьогодні дозволяє ефективно виявляти та лікувати пацієнтів із патологією опорно-рухового апарату, ОА КС дотепер залишається невиліковним захворюванням, оскільки хворі зазвичай звертаються за медичною допомогою вже на пізніх стадіях патології, коли консервативна терапія та органозберігальні операції є неефективними. У такому разі єдиним ефективним варіантом лікування є проведення тотального ендопротезування (ТЕП) [8]. Зазначимо, що інших ефективних методів терапії для пацієнтів із останньою стадією ОА не існує.

Відповідно до сучасних міжнародних гайдлайнів ТЕП, відоме також як однокомпонентна артропластика КС, наразі є одним з найефективніших та загальнозвізнаних методів лікування при вираженому гонартрозі, що рекомендованій не лише у разі неефективності консервативної терапії, а й за наявності протипоказань до коригувальної остеотомії та відсутності ефективності артроскопічного лікування [4, 9].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань кістково-м'язової системи (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO) щодо менеджменту пацієнтів з ОА КС ТЕП є рекомендованим варіантом терапії для осіб з останньою стадією захворювання, яка супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, що призводить до значного зниження якості життя [10].

Отже, ТЕП КС на сьогодні займає важливе місце в лікуванні пацієнтів з ОА КС на пізніх стадіях, коли посилюється бальзовий синдром, наявні функціональна недієздатність та значне зниження якості життя [11–14]. Статистичні дані свідчать, що в останні десятиліття відзначається значне підвищення частоти виконаних ТЕП [15]. Сьогодні у світі щороку виконують близько 2 млн таких операцій [16]. Відповідно до даних США, середня кількість ТЕП становить 527 операцій на 100 тис. населення. У прогнозі на 2030 р. очікується зростання кількості таких втручань до 3,48 млн [17, 18]. І хоча частота проведення ТЕП сьогодні у світі вражає, досі існує ряд невирішених проблемних питань [19]. Так, рутинне виконання первинного ТЕП добре висвітлено у відповідних настановах компаній — виробників ендопротезів, а його результати простежені у віддалений період. Разом з тим підхід до лікування, у тому числі вибір ендопротеза, у хворих з основними деформаціями КС, значними контрактурами та нестабільністю зв'язкового апарату наразі є дискусійним та потребує чіткої деталізації.

Мета: розробити диференційний підхід до первинного ендопротезування у хворих на гонартроз залежно від тяжкості ураження КС.

Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовано дані 324 хворих на ОА КС, яким на базі клініки травматології та ортопедії дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України» виконано первинне ендопротезування. Середній вік пацієнтів становив 62 ± 14 років. Жінки становили більшість пацієнтів — n=274 (84,6%), чоловіки — n=50 (15,4%).

Під час госпіталізації хворі скаржилися на хронічний біль у ділянці КС, який посилювався під час фізичного на-

вантаження. У більшості пацієнтів була наявна згинальна контрактура КС: 0–90±10°. У 201 хворого була наявна варусна, у 22 — вальгусна деформація КС. У всіх пацієнтах виявлено значні рентгенологічні зміни: звуження суглобової щілини з майже повним її зникненням між феморальною та пателярною поверхнями надколінка, деструкція медіального виростка великомілкової кістки, крайові кісткові розростання по периферії стегнової, великомілкової кісток та надколінка.

Результати та їх обговорення

Під час вибору виду ендопротеза враховували:

- рентгенографічну стадію ОА;
- вік пацієнта;
- наявність/відсутність асептичного некрозу одного з виростків стегнової кістки;
- наявність/відсутність дефекту медіального/латерального виростка великомілкової кістки;
- величину згинальної контрактури;
- наявність/відсутність повної неспроможності бокових стабілізаторів КС.

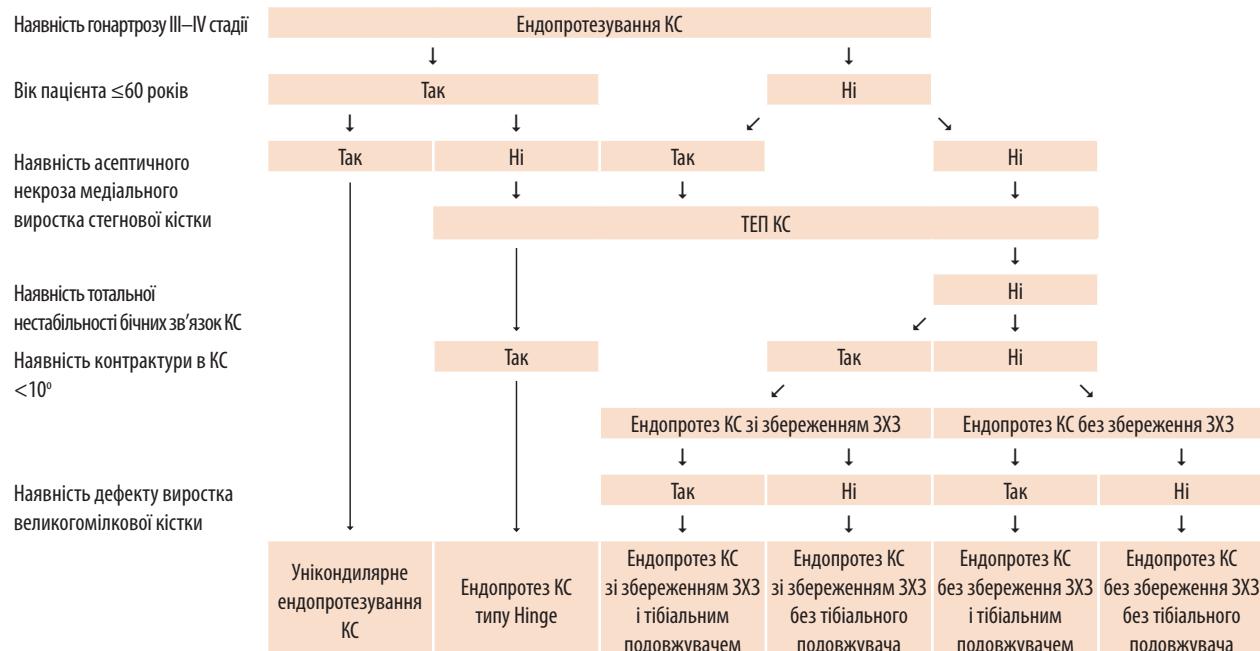
Пацієнтам віком <60 років з ОА КС II–III стадії, ускладненим асептичним некрозом медіального виростка стегнової кістки, без ознак артрозу латерального відділу, а також без ознак пателофеморального артрозу, проводили уніконділярне ендопротезування.

Хворим, у яких згинальна контрактура в КС не перевищувала 10°, виконували ТЕП зі збереженням задньої хрестоподібної зв'язки (ЗХЗ).

У випадках, коли згинальна контрактура в КС перевищувала 10°, та за наявності сагітальної нестабільності проводили ТЕП без збереження ЗХЗ з використанням екстрамедулярної техніки та цементної фіксації компонентів.

У хворих з наявним дефектом одного з виростків великомілкової кістки (варусна або вальгусна деформація КС) проведено ТЕП із застосуванням тібіального подовжувача. Дефекти заміщені кістковим аутотрансплантом або аугментом.

Рисунок Алгоритм первинного ендопротезування залежно від тяжкості ураження КС



У разі повної неспроможності бокових стабілізаторів виконували ендопротезування КС ендопротезом типу Hinge (таблиця).

Таблиця Розподіл хворих за видом оперативного лікування

Вид операції	Чоловіки	Жінки	Разом
уніконділярне ендопротезування КС	6	13	19
ТЕП КС (CR)	32	151	183
ТЕП КС (LPS)	10	96	106
ТЕП КС із тібіальним подовжувачем	1	10	11
ТЕП із застосуванням ендопротеза типу Hinge	1	4	5
Усього	50	274	324

Принциповими вимогами до проведення ТЕП КС було відновлення біомеханічної осі кінцівки та правильна імплантація компонентів. Заміну суглобової поверхні надколінка виконували тільки у разі значного остеопорозу.

На основі даних літератури та аналізу клінічних випадків розроблено й алгоритм первинного ендопротезування залежно від тяжкості ураження КС (рисунок).

Висновки

Відповідно до отриманих результатів аналізу та розробленого на базі цього алгоритму вибору ендопротеза можна констатувати, що:

1. Хворим віком <60 років з ОА КС II–III стадії та асептичним некрозом медіального виростка стегнової кістки рекомендовано проводити уніконділярне ендопротезування.

2. Пацієнтам з гонартрозом IV стадії, у яких згинальна контрактура в КС не перевищує 10°, рекомендоване проведення ТЕП зі збереженням ЗХЗ.

3. За наявності згинальної контрактури в КС >10° або сагітальної нестабільності рекомендовано ТЕП без збереження ЗХЗ.

4. За наявності дефекту медіального або латерального виростка великомілкової кістки доцільним є застосо-

сування кісткової пластики та використання ендопротеза з тібіальним подовжувачем.

5. Пацієнтам з гонартрозом та супутнім значним пошкодженням зв'язкового апарату КС, наявністю повної непроможності бокових стабілізаторів рекомендоване ТЕП з використанням ендопротеза типу Hinge.

Список використаної літератури

- Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. (2019) Osteoarthritis. Lancet, 393(10182): 1745–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- Шуба В.Й. (2016) Остеоартроз: рання діагностика та лікування. Укр. мед. часопис, 1(111): 59–66.
- Осадчук Т.І., Заець В.Б., Калашников О.В. та ін. (2017) Залежність показника мінеральної щільності кісткової тканини від стадії захворювання у хворих на остеоартроз колінних суглобів. Біль. Суглоби. Хребет, 4(7): 204.
- Осадчук Т.І., Калашников А.В., Хиць О.В. (2021) Гонартроз: поширеність та диференційний підхід до ендопротезування. Укр. мед. часопис, 6(146): 80–85.
- Vos T., Allen C., Arora M. et al. (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. Lancet, 388: 1545–1602.
- Магомедов С., Осадчук Т.І., Козуб Т.А. (2016) Метаболічні порушення сполучної тканини (хрящової) у хворих на остеоартроз колінного суглоба. Лаб. діагн., 4: 11–14.
- Gayko G., Osadchuk T., Kalashnikov A. (2017) Semi-condular prosthesis in complex treatment of gonarthrosis. Abstracts 18th European Congres of Trauma and Emergency Surgery, May 7–9. Bucharest, p. 221.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. (2019) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 27(11): 1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Blom A.W., Donovan R.L., Beswick A. et al. (2021) Common elective orthopaedic procedures and their clinical effectiveness: umbrella review of level 1 evidence. BMJ, 374: n1511. doi.org/10.1136/bmj.n1511.
- Bruyèreab O., Honvoab G., Veronesec N. et al. (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum., 49(3): 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Осадчук Т.І., Калашников А.В., Хиць О.В. (2022) Порівняльні результати ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз із застосуванням та без застосування джгута. Укр. мед. часопис, 1–2 (147–148): 101–103.
- Осадчук Т.І., Гайко Г.В., Галузинський О.А. та ін. (2022) Застосування індивідуальних 3D-надрукованих навігаційних систем при коригуючій остеотомії стегнової кістки у хворих на остеоартрит колінного суглоба. Укр. мед. часопис, 5(151): 109–113.
- Гайко Г.В., Калашников А.В., Осадчук Т.І. та ін. (2020) Результати математично-го моделювання напруженено-деформованого стану компонентів ендопротезу

Відомості про авторів:

Осадчук Тарас Іванович — кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог вищої категорії, заслужений лікар України, старший науковий співробітник клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАНУ України», Київ, Україна.

Костогриз Олег Анатолійович — доктор медичних наук, заслужений лікар України, керівник клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАНУ України», Київ, Україна.

Хиць Олександр Володимирович — лікар ортопед-травматолог КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Осадчук Тарас Іванович
01601, Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

колінного суглоба в умовах наявності дефектів виростків великомілкової кістки. Пробл. травматол. остеосин., 1: 3–19.

- Magomedov S., Osadchuk T., Zazirnyi I. et al. (2021) Biomechanical Changes of the Connective Tissue Metabolism in Patients with Knee Osteoarthritis. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci., 15(3): 97–102.
- Ferguson R.J., Palmer A.J., Taylor A. et al. (2018) Hip replacement. Lancet, 392(10158): 1662–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X.
- Tan Z., Cao G., Wang G. et al. (2019) Total hospital cost, length of stay, and complications between simultaneous and staged bilateral total hip arthroplasty: a nationwide retrospective cohort study in China. Medicine (Baltimore), 98(11): e14687. doi: 10.1097/MD.00000000000014687.
- Sloan M., Premkumar A., Sheth N.P. (2018) Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. J. Bone Joint Surg. Am., 100(17): 1455–1460. doi: 10.2106/JBJS.17.01617.
- Sloan M., Premkumar A., Sheth N.P. (2020) Future Demand for Total Joint Arthroplasty Drives Renewed Interest in Arthroplasty Fellowship. HSS J., 16(Suppl. 2): 210–215. doi: 10.1007/s11420-019-09678-y.
- Osadchuk I., Kalashnikov A., Lazarev I. et al. (2022) Computer simulations of strain-deformed conditions in knee prosthesis' components if tibial condyles have defects. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci., 16(1): 99–104.

Algorithm of primary endoprosthesis of knee joint in patients with gonarthrosis depending on the severity of the lesion

T.I. Osadchuk¹, O.A. Kostogryz¹, O.V. Khyts²

¹SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district Branch № 2, Kyiv, Ukraine

Abstract. Improving the methods of surgical treatment of patients in the late stages of osteoarthritis of the knee joint is one of the priority areas of modern traumatology and orthopedics. The article considers the problem of primary endoprosthesis in osteoarthritis of the knee joint, in particular, focusing on the algorithm for choosing an endoprosthesis based on related factors, such as the stage of the disease, the patient's age, and the presence of concomitant complications, including the presence or absence of aseptic necrosis, contractures, instability of the ligamentous apparatus.

Key words: osteoarthritis, knee joint, total arthroplasty.

Information about the authors:

Osadchuk Taras I. — Candidate of Medical Sciences, Orthopedist-Traumatologist of the highest category, Honored Doctor of Ukraine, Senior Research Fellow of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Kostogryz Oleg A. — Doctor of Medical Sciences, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Khyts Olexandr V. — Orthopedist-Traumatologist, CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district Branch № 2, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Taras Osadchuk
01601, Kyiv, Bulvarno-Kudriavskaya str., 27
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 13.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 27.03.2023

Особливості контамінаційних процесів окремих судинних колекторів у пацієнтів із защемленою грижею живота, що ускладнилася гострою кишковою непрохідністю

Б.І. Слонецький¹, І.В. Вербицький², В.О. Коцюбенко¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація. *Мета:* дослідити особливості контамінаційних процесів окремих судинних колекторів у пацієнтів із защемленою грижею живота, що ускладнилася гострою кишковою непрохідністю, при проведенні інтраопераційної інтестинокорекції. *Об'єкт і методи дослідження.* Проаналізовано результати хірургічного лікування 194 пацієнтів із защемленою грижею живота, що ускладнилася гострою кишковою непрохідністю. Залежно від особливостей проведення інтраопераційної інтестинокорекції хворих розділили на дві групи: 1-ша (n=94) — група порівняння та 2-га (n=100) — основна. У пацієнтів 1-ї групи інтраопераційну інтестинокорекцію здійснювали за допомогою зонда Miller — Abbott із застосуванням ізокишкової суміші. У хворих 2-ї групи використовували пріоритетний триканальний зонд та проводили комплексну системно-регіонарну інтраопераційну інтестинокорекцію через 30 хв після її завершення характеризувалося вірогідним зниженням в v. subclavia sinister концентрації молекул середньої маси (MCM-254) до $0,51 \pm 0,03$ у.о., лейкоцитарного індексу інтоксикації — до $3,59 \pm 0,32$ у.о. і дієнових кон'югатів — до $5,24 \pm 0,51$ у.о./мг ліпідів, малонового діальдегіду — до $5,52 \pm 0,49$ нмоль/мл та підвищеннем каталази до $4,47 \pm 0,35$ ммоль Н₂O₂/хв/мг Hb і супероксиддисмутази — до $5,23 \pm 0,67$ у.о./мг Hb. Крім того, у пацієнтів 2-ї групи виявлено зниження агресивності контамінаційних процесів і в інтестино-портальному судинному колекторі, що знайшло своє відображення у зниженні MCM-254 до $0,64 \pm 0,05$ у.о., лейкоцитарного індексу інтоксикації — до $3,86 \pm 0,45$ у.о., дієнових кон'югатів — до $5,62 \pm 0,54$ у.о./мг ліпідів, малонового діальдегіду — до $5,85 \pm 0,49$ нмоль/мл та підвищенні каталази до $4,14 \pm 0,34$ ммоль Н₂O₂/хв/мг Hb і супероксиддисмутази — до $4,92 \pm 0,46$ у.о./мг Hb. **Висновки.** Проведення інтраопераційної інтубациі тонкої кишки та інтестиносанації у пацієнтів із защемленою грижею живота, що ускладнилася гострою кишковою непрохідністю, супроводжується суттєвим зростанням інтоксикаційних чинників, як в лімфатичному, так і в порталному кровотоку. Застосування у пацієнтів основної групи комплексної системно-регіонарної інтраопераційної інтестинокорекції зменшило негативні прояви дислокаційних процесів та сприяло збереженню компенсаторних резервів кишечнику, супроводжувалося ослабленням інтестино-лімфатичної та інтестино-портальної контамінаційної дислокації — провідного чинника у розвитку поліорганної недостатності та незворотної генералізації патологічного процесу.

Ключові слова: защемлена грижа живота, гостра кишкова непрохідність, контамінаційні процеси.

Вступ

Розвиток сучасних технологій та глибокий аналіз історичних здобутків створює низку неоднозначних передумов для обґрунтованого переосмислення всіх чинників патогенезу ургентних хірургічних захворювань. Чітка невідкладна діагностика та індивідуально орієнтоване лікування пацієнтів з різноманітними патологічними процесами, у тому числі защемленою грижею живота (ЗГЖ), що ускладнилася гострою кишковою непрохідністю (ГКН), залишається складною медичною та соціальною проблемою невідкладної абдомінальної хірургії [1, 2]. Це пов'язано з чималою кількістю ускладнень (12–46%) та досить високою летальністю, яка в окремих групах хворих становить 16–51% [3, 4].

Одним з дискусійних питань залишається пошук адекватних способів, засобів та методів інтраопераційної корекції прогресування недостатності кишечнику, особливо у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, адже під час ургентного хірургічного втручання виникає необхідність в обґрунтованому виборі щодо усунення ентеропатії та пластики черевної стінки в умовах інфікування її грижового дефекту [5, 6].

Поглиблene дослідження біологічних процесів, а саме динаміки розвитку ендогенної інтоксикації у пацієнтів з гострим порушенням пасажу травним каналом сприятиме розробці нових принципів і підходів до профілактики та корекції негативної регіонарно-системної контамінації [7, 8].

Мета: дослідити особливості контамінаційних процесів окремих судинних колекторів у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, під час проведення інтраопераційної інтестинокорекції.

Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовано результати хірургічного лікування 194 пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, та терапії в хірургічних клініках КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» в період 2013–2021 рр. Залежно від особливостей проведення інтраопераційної інтестинокорекції пацієнтів розділили на дві групи: 1-ша (n=94) — група порівняння та 2-га (n=100) — основна. У пацієнтів 1-ї групи інтраопераційну інтестинокорекцію здійснювали за допомогою зонда Miller — Abbott із застосуванням ізо-

кишкової суміші. У хворих 2-ї групи застосовували пріоритетний триканальний зонд (Патент України на корисну модель № 63890) та проводили комплексну системно-регіонарну інтраопераційну інтестинокорекцію в умовах керованої гіпотонії з попереднім введенням октреотиду при застосуванні ізокишкової суміші в поєднанні з киснем зі швидкістю 0,2–0,3 мл/кг/хв до отримання pH кишкового вмісту >7,0 з наступним введенням діоксиду кремнію з розрахунком 100 мг/кг хворого в умовах перидуральної анестезії.

Під час виконання дослідження дотримувалися морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України. Клініко-діагностичний алгоритм включав лабораторні, інструментальні та біохімічні методи дослідження [9, 10].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою методів варіативної статистики на персональному комп’ютері «Pentium® Dual-Core CPU E6500» з використанням програмного забезпечення «Microsoft Office Professional 2013» та «LibreOffice Calc» на базі «Microsoft Windows 10 Pro».

Результати та їх обговорення

Наслідки лікування пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, залежать від результативного вирішення низки проблем комплексного підходу. Одним з таких важливих чинників параопераційного комплексного лікування є вибір способу інтраопераційної корекції прогресуючої недостатності кишечнику, що є одним з провідних факторів відновлення пасажу травним каналом та сприяє прискоренню післяопераційної реабілітації пацієнтів.

Отримані результати дослідження динаміки контамінаційних процесів в *v. subclavia sinister* у пацієнтів 1-ї групи продемонстрували суттєве підвищення концентрації молекул середньої маси (MCM-254) з $0,44 \pm 0,04$ до $0,68 \pm 0,05$ у.о. та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) з $3,41 \pm 0,23$ у.о. до $4,09 \pm 0,31$ (табл. 1). Результати хворих 2-ї групи вірогідно відрізнялися і, хоча тенденція до зростання рівня токсичних речовин також мала місце, але становила для MCM-254 лише $0,54 \pm 0,06$ у.о. та для ЛІІ — тільки $3,66 \pm 0,31$ у.о. Проведення інтестиносанції у пацієнтів 1-ї групи через 30 хв після її завершення супроводжувалося подальшим зрос-

танням в *v. subclavia sinister* MCM-254 до $0,73 \pm 0,06$ у.о. та ЛІІ до $4,15 \pm 0,37$ у.о., тоді як у хворих 2-ї групи спостерігали контамінаційні процеси навіть з тенденцією до зниження концентрації MCM-254 до $0,51 \pm 0,03$ у.о. та ЛІІ до $3,59 \pm 0,32$ у.о.

Інтубація тонкої кишки та її інтестиносанція у пацієнтів 1-ї групи супроводжувалася значним інтестино-лімфатичним перерозподілом контамінаційних процесів — «контамінаційним ударом», а застосування комплексної системно-регіонарної інтраопераційної інтестинокорекції у хворих 2-ї групи вірогідно ослаблювало його прояви, чим сприяло кращій компенсації резервів.

Результати, отримані під час дослідження інтестино-лімфатичного перерозподілу токсичних речовин, стали підставою до аналізу контамінаційних процесів у портальному кровотоку. Результати пацієнтів 1-ї групи продемонстрували, що проведення інтубації тонкої кишки призводить до зростання в басейні *v. portae* концентрації MCM-254 з $0,61 \pm 0,05$ до $0,86 \pm 0,07$ у.о. та ЛІІ з $3,72 \pm 0,34$ до $4,36 \pm 0,41$ у.о. (табл. 2).

Водночас застосування комплексної системно-регіонарної інтраопераційної інтестинокорекції у пацієнтів 2-ї групи вірогідно ослаблювало прояви інтестино-портально-го контамінаційного перерозподілу токсичних речовин і характеризувалося після завершення інтубації тонкої кишки зростанням концентрації в басейні *v. portae* MCM-254 лише до $0,66 \pm 0,04$ у.о. та ЛІІ до $3,95 \pm 0,36$ у.о. Крім того, на відміну від пацієнтів 1-ї групи, у яких і через 30 хв після завершення інтестиносанції спостерігали зростання рівня токсичних речовин, у тому числі MCM-254 до $0,91 \pm 0,08$ у.о., а ЛІІ — до $4,47 \pm 0,39$ у.о., у хворих 2-ї групи мало місце зменшення в басейні *v. portae* концентрації MCM-254 до $0,64 \pm 0,05$ у.о. та ЛІІ $3,86 \pm 0,45$ у.о.

Отримані результати та аналіз даних літературних джерел [11, 12] свідчать, що для оцінки окремих аспектів виникнення і прогресування ентеральної недостатності доцільно застосовувати і маркери перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи.

Аналіз результатів дослідження змін показників ПОЛ і активності антиоксидантних ферментів плазми крові в *v. subclavia sinister* у пацієнтів 1-ї групи виявив, що проведення інтубації тонкої кишки супроводжується агресивним накопиченням токсичних речовин ліпопероксидації — зростає рівень діенових кон'югатів (ДК) з $5,09 \pm 0,44$ до $5,86 \pm 0,49$ у.о./мг ліпідів, малонового діальдеїду (МДА) з $5,38 \pm 0,61$ до $5,97 \pm 0,52$ нмоль/мл та знижуються концентрації антиоксидантних ферментів — каталази з $4,57 \pm 0,36$

Таблиця 1 Динаміка контамінаційних процесів в *v. subclavia sinister* у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, під час проведення інтраопераційної інтестиносанції

Критерій	1-ша група		2-га група	
	MCM-254 (у. о.)	ЛІІ (у. о.)	MCM-254 (у. о.)	ЛІІ (у. о.)
До інтубації кишечнику	$0,44 \pm 0,04$	$3,41 \pm 0,23$	$0,44 \pm 0,04$	$3,41 \pm 0,23$
Завершення інтубації кишечнику	$0,68 \pm 0,05$	$4,09 \pm 0,31$	$0,54 \pm 0,06$ p*	$3,66 \pm 0,31$ p**
Через 30 хв після інтестиносанції	$0,73 \pm 0,06$	$4,15 \pm 0,37$	$0,51 \pm 0,03$ p**	$3,59 \pm 0,32$ p**

1) Коефіцієнт вірогідності $p^* < 0,05$; $p^{**} < 0,01$; 2) p — вірогідність до значень 1-ї групи.

Таблиця 2 Особливості перебігу контамінаційних процесів в *v. portae* у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, при проведенні інтраопераційної інтестиносанції

Критерій	1-ша група		2-га група	
	MCM-254 (у. о.)	ЛІІ (у. о.)	MCM-254 (у. о.)	ЛІІ (у. о.)
До інтубації кишечнику	$0,61 \pm 0,05$	$3,72 \pm 0,34$	$0,61 \pm 0,05$	$3,72 \pm 0,34$
Завершення інтубації кишечнику	$0,86 \pm 0,07$	$4,36 \pm 0,41$	$0,66 \pm 0,04$ p*	$3,95 \pm 0,36$ p**
Через 30 хв після інтестиносанції	$0,91 \pm 0,08$	$4,47 \pm 0,39$	$0,64 \pm 0,05$ p**	$3,86 \pm 0,45$ p**

1) Коефіцієнт вірогідності $p^* < 0,05$; $p^{**} < 0,01$; 2) p — вірогідність до значень 1-ї групи.

до $4,07 \pm 0,39$ ммол $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$, супероксиддисмутази (СОД) з $5,32 \pm 0,51$ до $4,88 \pm 0,41$ у.о./мг Hb. Цей процес поглибується і характеризується через 30 хв після завершення інтестиносанациї подальшим підвищеннем рівня ДК до $6,07 \pm 0,54$ у.о./мг ліпідів, МДА $6,01 \pm 0,57$ нмоль/мл та зниженням концентрації антиоксидантних ферментів — каталази до $3,84 \pm 0,29$ ммол $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$, СОД до $4,69 \pm 0,42$ у.о./мг Hb (табл. 3).

Суттєві відмінності між підгрупами відмітили під час порівняння показників ПОЛ і активності антиоксидантних ферментів плазми крові в *v. subclavia sinister*. У хворих 2-ї групи, на відміну від 1-ї, в плазмі крові *v. subclavia sinister* після проведення інтубації тонкої кишki концентрація ДК була лише $5,31 \pm 0,52$ у.о./мг ліпідів, МДА — $5,62 \pm 0,46$ нмоль/мл, каталази

Таблиця 3 Зміна показників ПОЛ і активності антиоксидантних ферментів у плазмі крові *v. subclavia sinister* у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, під час проведення інтраопераційної інтестиносанациї

Критерій	1-ша група	2-га група
Інтраопераційно — до інтубації кишечнику		
ДК (у.о./мг ліпідів)	$5,09 \pm 0,44$	
МДА (нмоль/мл)	$5,38 \pm 0,61$	
Кatalаза (ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$)	$4,57 \pm 0,36$	
СОД (у.о./мг Hb)	$5,32 \pm 0,51$	
Інтраопераційно — завершення інтубації кишечнику		
ДК (у.о./мг ліпідів)	$5,86 \pm 0,49$	$5,31 \pm 0,52 p^*$
МДА (нмоль/мл)	$5,97 \pm 0,52$	$5,62 \pm 0,46 p^*$
Кatalаза (ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$)	$4,07 \pm 0,39$	$4,38 \pm 0,33 p^*$
СОД (у.о./мг Hb)	$4,88 \pm 0,41$	$5,12 \pm 0,49$
Через 30 хв після інтестиносанациї		
ДК (у.о./мг ліпідів)	$6,07 \pm 0,54$	$5,24 \pm 0,51 p^{**}$
МДА (нмоль/мл)	$6,01 \pm 0,57$	$5,52 \pm 0,49 p^{**}$
Кatalаза (ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$)	$3,84 \pm 0,29$	$4,47 \pm 0,35 p^{**}$
СОД (у.о./мг Hb)	$4,69 \pm 0,42$	$5,23 \pm 0,67 p^{**}$

1) Коефіцієнт вірогідності $p^* < 0,05; p^{**} < 0,01; 2) p$ — вірогідність до значень 1-ї групи.

Таблиця 4 Особливості змін показників ПОЛ і активності антиоксидантних ферментів у плазмі крові *v. portae* у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилася ГКН, під час проведення інтраопераційної інтестиносанациї

Критерій	1-ша група	2-га група
Інтраопераційно — до інтубації кишечнику		
ДК (у.о./мг ліпідів)	$5,47 \pm 0,49$	
МДА (нмоль/мл)	$5,85 \pm 0,53$	
Кatalаза (ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$)	$4,29 \pm 0,36$	
СОД (у.о./мг Hb)	$4,95 \pm 0,46$	
Інтраопераційно — завершення інтубації кишечнику		
ДК (у.о./мг ліпідів)	$6,16 \pm 0,53$	$5,74 \pm 0,55 p^*$
МДА (нмоль/мл)	$6,23 \pm 0,61$	$5,87 \pm 0,48 p^*$
Кatalаза (ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$)	$3,59 \pm 0,38$	$4,03 \pm 0,39 p^{**}$
СОД (у.о./мг Hb)	$4,36 \pm 0,42$	$4,72 \pm 0,46 p^*$
Через 30 хв після інтестиносанациї		
ДК (у.о./мг ліпідів)	$6,28 \pm 0,61$	$5,62 \pm 0,54 p^{**}$
МДА (нмоль/мл)	$6,39 \pm 0,57$	$5,85 \pm 0,49 p^*$
Кatalаза (ммоль $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$)	$3,47 \pm 0,32$	$4,14 \pm 0,34 p^{**}$
СОД (у.о./мг Hb)	$4,19 \pm 0,31$	$4,92 \pm 0,46 p^{**}$

1) Коефіцієнт вірогідності $p^* < 0,05; p^{**} < 0,01; 2) p$ — вірогідність до значень 1-ї групи.

навіть $4,38 \pm 0,33$ ммол $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$ і СОД $5,12 \pm 0,49$ у.о./мг Hb. Також встановлено ослаблення інтестино-лімфатичної транслокації токсичних речовин через 30 хв після завершення інтестиносанациї у хворих 2-ї групи, адже встановлено вірогідне зниження рівня ДК — $5,24 \pm 0,51$ у.о./мг ліпідів, МДА — $5,52 \pm 0,49$ нмоль/мл та зростання концентрації каталази до $4,47 \pm 0,35$ ммол $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$ і СОД до $4,72 \pm 0,46$ у.о./мг Hb.

Результати, отримані під час дослідження інтестино-портальної контамінації, як і при дослідженні плазми крові *v. subclavia sinister* у пацієнтів з 3ГЖ, що ускладнилося ГКН, під час проведення інтубації тонкої кишki виявили зростання концентрації ДК, МДА та вірогідне зниження рівня антиоксидантних ферментів — каталази і СОД. Свідченням цього у пацієнтів 1-ї групи є підвищення в плазмі крові басейна *v. portae* концентрації ДК з $5,47 \pm 0,49$ до $6,16 \pm 0,53$ у.о./мг ліпідів, МДА — з $5,85 \pm 0,53$ до $6,23 \pm 0,61$ нмоль/мл та зниження рівня каталази з $4,29 \pm 0,36$ до $3,59 \pm 0,38$ ммол $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$ і СОД — з $4,95 \pm 0,46$ до $4,36 \pm 0,42$ у.о./мг Hb. Також у хворих 1-ї групи спостерігали прогресування інтестино-портальної контамінації і через 30 хв після завершення інтестиносанациї (табл. 4).

Аналіз результатів застосування комплексної системно-регіонарної інтраопераційної інтестинокорекції у пацієнтів 2-ї групи, на відміну від 1-ї, засвідчив вірогідні переваги від впровадження експериментальних пріоритетних розробок у клінічну практику. Це характеризувалося кращим збереженням інтестинопротективних властивостей кишечнику під час проведення інтубації тонкої кишki і знайшло своє відображення у зростанні в плазмі крові басейна *v. portae* рівня ДК лише до $5,74 \pm 0,55$ у.о./мг ліпідів, МДА — лише до $5,87 \pm 0,48$ нмоль/мл та знижені концентрації каталази лише до $4,03 \pm 0,39$ ммол $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$ і СОД лише до $4,72 \pm 0,46$ у.о./мг Hb. Переваги у хворих 2-ї групи мали місце і під час аналізу результатів через 30 хв після завершення інтестиносанациї, про що свідчило зниження в плазмі крові басейна *v. portae* концентрації ДК до $5,62 \pm 0,54$ у.о./мг ліпідів, МДА — до $5,85 \pm 0,49$ нмоль/мл та підвищення рівня каталази до $4,14 \pm 0,34$ ммол $\text{H}_2\text{O}_2/\text{xv}/\text{мг Hb}$ і СОД — до $4,92 \pm 0,46$ у.о./мг Hb.

Таким чином, дослідження окремих аспектів інтраопераційної корекції прогресуючої ентеропатії у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилося ГКН, під час проведення інтраопераційної інтестинокорекції виявило суттєві негативні особливості перерозподілу контамінаційних процесів у різних судинних колекторах, які потребують обґрунтованої корекції чи профілактики для запобігання генералізації патологічного процесу та кращої регіонарної і системної ресусцитації пацієтів з рахунком зниження рівня ускладнень та летальності.

Висновки

1. Проведення інтраопераційної інтубації тонкої кишki та інтестиносанациї у пацієнтів із ЗГЖ, що ускладнилося ГКН, супроводжується суттєвим зростанням інтоксикаційних чинників, які у лімфатичному, так і в порталому кровотоку.

2. Застосування у пацієнтів основної групи комплексної системно-регіонарної інтраопераційної інтестинокорекції зменшило негативні прояви дислокаційних процесів та сприяло збереженню компенсаторних резервів кишечнику, супроводжувалося ослабленням інтестино-лімфатичної та інтестино-портальної контамінаційної дислокації — провідного чинника у розвитку поліорганної недостатності та незворотній генералізації патологічного процесу.

Інформація про внесок кожного учасника

- Б.І. Слонецький — розробка концепції дослідження, визначення змісту, редактування статті.

- І.В. Вербицький — написання статті.
- В.О. Коцюбенко — збір матеріалу.

Список використаної літератури

- Anastasiu M., Šurlin V., Beuran M. (2021) The Management of the Open Abdomen — A Literature Review. *Chirurgia (Bucur)*, 116(6): 645–656. doi: 10.21614/chirurgia.116.6.645.
- Goldstone R.N., Steinhausen R.M. (2019) Abdominal Emergency esin Inflammatory Bowel Disease. *Surg. Clin. North Am.*, 99(6): 1141–1150. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.007.
- Surek A., Gemici E., Ferahman S. et al. (2021) Emergency surgery of the abdominal wall hernias: risk factors that increase morbidity and mortality-a single-center experience. *Hernia*, 25(3): 679–688. doi: 10.1007/s10029-020-02293-5.
- Ayuso S.A., Aladegbami B.G., Kercher K.W. et al. (2022) Coated Polypropylene Mesh Is Associated With Increased Infection in Abdominal Wall Reconstruction. *J. Surg. Res.*, 275: 56–62.
- Parker S.G., Mallett S., Quinn L. et al. (2021) Identifying predictors of ventral hernia recurrence: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*, 5(2): zraa071. doi: 10.1093/bjsopen/zraa071
- Berndsen M.R., Gudbjartsson T., Berndsen F.H. (2019) Inguinal hernia — review. *Laeknabladid*, 105(9): 385–391. doi: 10.17992/lbl.2019.09.247.
- Moiseienko A. (2022) Laparoscopic hernioplasty in the surgical treatment of ventral hernia. *Georgian Med. News*, 328–329: 6–10.
- Surek A., Gemici E., Ferahman S. et al. (2021) Emergency surgery of the abdominal wall hernias: risk factors that increase morbidity and mortality-a single-center experience. *Hernia*, 25(3): 679–688. doi: 10.1007/s10029-020-02293-5.
- Слонецький Б.І., Тутченко М.І., Вербицький І.В. (2021) Шкали в абдомінальній хірургії: оцінка та прогноз перебігу гострих захворювань органів черевної порожнини. ТОВ «Інтерсервіс», Київ, с. 340.
- Камышников В.С. (2009) Справочник по клініко-біохіміческим исследованиям и лабораторной диагностике. Медпресс-информ, Москва, 896 с.
- Kılıç E., Uğur M., Yetim İ., Temiz M. (2018) Effects of temporary abdominal closure methods on mortality and morbidity in patients with open abdomen. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 24(4): 321–326. doi: 10.5505/tjtcs.2017.95038.
- Joseph W.J., Cuccolo N.G., Baron M.E. et al. (2020) Frailty predicts morbidity, complications, and mortality in patients undergoing complex abdominal wall reconstruction. *Hernia*, 24(2): 235–243. doi: 10.1007/s10029-019-02047-y.

Features of contamination processes of some vascular collectors in patients with strangulated abdominal hernias complicated by acute intestinal obstruction

B.I. Slonetskyi¹, I.V. Verbitskiy², V.O. Kotsiubenko¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Відомості про авторів:

Слонецький Борис Іванович — доктор медичних наук, професор кафедри хірургії стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-2049-5894

Вербицький Ігор Володимирович — кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3388-5012

Коцюбенко Валерія Олегівна — аспірант кафедри хірургії стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Адреса для листування:

Вербицький Ігор Володимирович
E-mail: ukrpodol@gmail.com

Abstract. The aim is to investigate the peculiarities of contamination processes of individual vascular collectors in patients with strangulated abdominal hernias complicated by acute intestinal obstruction during intraoperative intestinocorrection. **Object and methods of the research.** The paper analyzes the results of surgical treatment of 194 patients with strangulated abdominal hernias complicated by acute intestinal obstruction. Depending on the peculiarities of intraoperative integument correction, patients were divided into two groups: 1st (n= 94) — group of comparison and 2nd (n=100) — the main group. In patients of 1st group, intraoperative intestinocorrection was performed using a Miller — Abbott probe with the use of an iso-intestinal mixture. In patients of 2nd group, a priority three-channel probe was used and a comprehensive systemic-regional intraoperative intestinocorrection was performed. **Results.** The use of complex systemic-regional intraoperative integumentary correction in patients of 2nd group, in contrast to 1st group, 30 minutes after its completion is characterized by a significant decrease in v. subclavia sinistra medium mass molecules (MMM-254) to 0.51 ± 0.03 units, leukocyte index of intoxication to 3.59 ± 0.32 units, and conjugated diene to 5.24 ± 0.51 units/mg lipids, malondialdehyde to 5.52 ± 0.49 nmol/ml and an increase in catalase to 4.47 ± 0.35 mmol H₂O₂/min/mg Hb and superoxide dismutase to 5.23 ± 0.67 units/mg Hb. In patients of 2nd group, a decrease in the aggressiveness of contamination processes in the integumentary portal vascular collector was also found, which was reflected in a decrease in MMM-254 to 0.64 ± 0.05 units, leukocyte index of intoxication to 3.86 ± 0.45 units, and conjugated diene to 5.62 ± 0.54 units/mg lipids, malondialdehyde to 5.85 ± 0.49 nmol/ml and an increase in catalase to 4.14 ± 0.34 mmol H₂O₂/min/mg Hb and superoxide dismutase to 4.92 ± 0.46 units/mg Hb. **Conclusions.** Intraoperative intubation of the small intestine and intestinosanation in patients with strangulated abdominal hernia complicated by acute intestinal obstruction is accompanied by a significant increase in intoxication factors in both the lymphatic and portal blood flow. The use of complex systemic-regional intraoperative intestinal correction in patients of the main group reduced the negative manifestations of dislocation processes and contributed to the preservation of compensatory reserves of the intestine, accompanied by the weakening of integumentary-lymphatic and integumentary-portal contamination dislocation — a leading factor in the development of multiorgan failure and irreversible generalization of the pathological process.

Key words: strangulated abdominal hernia, acute intestinal obstruction, contamination processes.

Information about the authors:

Slonetskyi Boris I. — Dr. Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery, Faculty of Dentistry of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-2049-5894

Verbitskiy Igor V. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Emergency Medicine Department of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-3388-5012

Kotsiubenko Valeria O. — Postgraduate of the Department of Surgery, Faculty of Dentistry of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Igor Verbitskiy
E-mail: ukrpodol@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 06.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 14.03.2023

Обґрунтування застосування ентеросорбції у хворих на перитоніт в токсичній та термінальній стадіях

О.О. Біляєва¹, В.В. Крижевський¹, І.В. Кароль^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

²КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», Бровари, Україна

Анотація. *Мета:* дослідження властивостей лікарського засобу Ентеросгель та ефективності ентеросорбції з його застосуванням у хворих на перитоніт у токсичній і термінальній стадіях. *Об'єкт і методи дослідження.* Ентеросорбцію лікарським засобом Ентеросгель проводили у 31 пацієнта з розлитим і загальним перитонітом різного генезу в токсичній і термінальній стадіях. У 8 (25,8%) пацієнтів ентеросорбцію проводили через назоінtestинальний зонд, у 23 (74,2%) — перорально. *Результати.* Визначено підвищення вмісту молекул середньої маси до $0,93 \pm 0,07$ од. оптичної щільності, що у 2,11 раза перевищувало референтні значення ($p < 0,05$). Виявлено значне зниження токсинзв'язувальної здатності альбуміну по відношенню до референтних показників в 1,5 раза ($p < 0,05$). Призначення в комплексному лікуванні хворих на перитоніт детоксикаційної терапії із застосуванням ентеросорбенту Ентеросгель сприяє зниженню цитолітичної активності аутологічної сироватки крові по відношенню до лейкоцитів периферичної крові відносно вихідних значень в 1,18 раза ($p < 0,05$). Ці тенденції супроводжувалися зниженням активності альбумінової фракції та підвищеннем її токсинзв'язувальної активності відносно вихідних значень в 1,25 та 1,22 раза відповідно. *Висновки.* За своєю ефективністю ентеросорбція не поступається гемосорбції, рівень молекул середньої маси на 5-ту добу знижується в 1,8 раза ($p < 0,05$). Застосування ентеросорбції в комплексному лікуванні хворих на перитоніт сприяє тенденції до відновлення детоксикаційних можливостей альбуміну плазми крові та зумовлює функціонування ефекторних клітин фагоцитозу на субкомпенсованому рівні.

Ключові слова: перитоніт, абдомінальний сепсис, поліорганна недостатність, ендогенна інтоксикація, ентеросорбція.

Вступ

Провідним фактором клініки і патогенезу найтяжчих форм розлитого перитоніту, як і інших станів, що супроводжуються підвищеною альтерацією тканин, посилими процесами катаболізму, недостатньою функцією печінки і нирок, розладами в системі макро- і мікроциркуляції, порушенням водно-електролітного, білкового, ліпідного та інших видів обміну, вважається ендогенна інтоксикація [1].

Доведено, що найбільш виражені прояви ендотоксикозу пов'язані не так з первинним, навіть досить значним руйнуванням тканин, як з повним виключенням їх життєдіяльності. Прогресуючий некробіоз тканин при розлитому і загальному перитоніті визначається ішемією внаслідок порушення мікроциркуляції і прогресуванням інфекції [2].

Ендотоксикоз при перитоніті розвивається в результаті прориву захисних сил організму і є основною причиною розвитку поліорганної недостатності в термінальній стадії перитоніту. У зв'язку з цим лікувальні заходи, спрямовані на боротьбу з ендотоксикозом, слід вважати найважливішим компонентом терапії при організації лікування хворих з розповсюдженням перитонітом у токсичній і термінальній стадіях [3].

Для очищення внутрішнього середовища організму широко застосовують екстракорпоральні методи детоксикації (гемосорбція, лімфосорбція, плазмаферез, зовнішнє дренування грудної лімфатичної протоки, ультрафіолетове опромінення крові та ін.) [4]. Однак одними із найпростіших, доступних у будь-якій лікарні та дуже ефективних методів посилення природної детоксикації організму є ентеросорбція і форсований діурез.

Виражений ендотоксикоз розвивається в токсичній і термінальній стадіях перитоніту внаслідок парезу шлунково-кишкового тракту, в результаті чого тонкий кишечник розширяється і в його просвіті накопичуються травні соки, залишки їжі, рідина і гази [5]. У зв'язку з цим патогенетично обґрунтоване застосування ентеросорбції при перитоніті.

З 1979 р. паралельно з гемосорбцією починає своє відродження ентеросорбція. Поштовхом до цього послужили роботи з синтезу і вивчення мікросферичних ентеросорбентів на основі синтетичних активних вуглеців. Клінічна практика показала, що 3–4-разовий прийом ентеросорбенту Ентеросгель протягом декількох днів дозволяє досягнути лікувального ефекту, еквівалентного процедурі гемосорбції [1].

Метод ентеросорбції одразу ж почав активне суперництво з гемосорбцією завдяки ряду переваг, головними з яких є:

- відсутність необхідності оперативного втручання і пов'язаного з цим ризику можливих ускладнень, які характерні для гемосорбції;
- відсутність прямого пошкоджувального контакту з біологічними рідинами (кров, лімфа);
- можливість широкого застосування сорбційної терапії в будь-якому стаціонарі та в амбулаторних умовах.

Враховуючи все вищезазначене, тема цього дослідження є актуальною, а необхідність пошуку оптимальних ентеросорбентів для комплексного лікування пацієнтів у токсичній та термінальній стадії гострого перитоніту не викликає сумніву.

Мета: дослідження властивостей лікарського засобу Ентеросгель та ефективності ентеросорбції з його застосуванням у хворих на перитоніт у токсичній і термінальній стадіях.

Об'єкт і методи дослідження

Протягом 2022 р. в хірургичному відділенні Броварської багатопрофільної клінічної лікарні проліковано 222 хворих з перитонітом віком 18–93 роки; 119 (53,6%) чоловіків та 103 (46,4%) жінки. Захворювання, які стали причиною перитоніту, наведено в табл. 1. Найчастішою причиною перитоніту були гострий апендицит (42,3%) та гострий холецистит (22,5%).

У табл. 2 наведено структуру перитоніту залежно від стадії. Токсичну та термінальну стадію перитоніту виявили у 124 (55,9%) пацієнтів. Слід відмітити, що у 50,0% пацієнтів зафіксовано токсичну стадію перитоніту.

Ентеросорбцію Ентеросгелем проводили у 31 пацієнта з розлитим і загальним перитонітом різного генезу в токсичній і термінальній стадіях. У 8 (25,8%) пацієнтів ентеросорбцію проводили через назоінtestинальний зонд, у 23 (74,2%) — перорально.

Ентеросгель застосовують перорально по 30 г 3 рази на добу. Однак за наявності стійкого парезу шлунково-кишкового тракту ентеросорбція малоекективна, у зв'язку з цим нами розроблений метод ентеросорбції Ентеросгелем при наявності інтубаційного зонда в кишечнику.

Ентеросгель вводять у просвіт кишки у формі зависі на 300–400 мл 0,9% розчину натрію хлориду по 30 г 3 рази на добу. Через 3–4 год після введення ентеросорбенту кишечний вміст евакуюють шприцом Жане або електровідсмоктувачем. Тривалість ентеросорбції залежить від перебігу захворювання і, як правило, становить 5–7 діб.

Для визначення ефективності ентеросорбції у хворих визначено цитолітичну активність аутологічної сироватки крові та її альбумінової фракції, токсинзв'язувальну здатність альбуміну і вміст молекул середньої маси (MCM) як показ-

ники вираженості ендогенної інтоксикації, а також функціональну спроможність нейтрофільних гранулоцитів до фагоцитозу в спонтанному та індукованому НСТ-тесті [6–8].

Результати та їх обговорення

Ентеросгель являє собою один із найефективніших ентеросорбентів, який при внутрішньому застосуванні чинить активну детоксикаційну дію. Препарат адсорбує з кишечного вмісту і крові (через мембрани з ворсинок слизової оболонки кишечнику) токсичні речовини, продукти незавершеного метаболізму, призупиняє прояви токсикозу, покращує функцію кишечнику, печінки, нирок, нормалізує показники крові і сечі, обволікає слизову оболонку шлунка та кишечнику, попереджує і захищає її від ерозивних процесів. Ентеросгель у кишечнику не всмоктується.

Наявність глобулярної пористої структури з визначеним набором пор за радіусами й органічна природа поверхні кремнійорганічного сорбенту Ентеросгель забезпечили практично повну відповідність властивостей, які характеризують «ідеальний» ентеросорбент. На відміну від гідрофільних сорбентів, які при тривалому застосуванні (>10 днів) можуть викликати атонію кишечнику, Ентеросгель не проникає в клітини епітелію слизової оболонки і не пошкоджує її. Більше того, його особливістю є обволікаючо-захисна, регенеруюча дія на слизову оболонку, завдяки чому здійснюється активна чerezмембранна сорбція з крові та лімфи середньомолекулярних метаболітів. Ентеросгель за величиною сорбційної ємкості практично у 2–2,5 раза перевершує інші типи сорбентів.

Зміни, що пов'язані з тяжкою ендогенною інтоксикацією при септичних ускладненнях, призводять до зниження природної резистентності та імунологічної реактивності. Основними компонентами системи резистентності є білки плазми крові, фіксовані макрофаги, нейтрофільні гранулоцити (НГ) і моноцити [9]. Порушення їх функцій можуть привести до розвитку інфекційних процесів з подальшою генералізацією. Кількість і функціональна активність цих клітин є визначальним фактором у перебігу гнійно-септичних процесів. При тяжких септичних станах знижаються кількість НСТ-позитивних лейкоцитів, вміст у них катіонних білків, активність пероксидази, кислої і лужної фосфатаз, що пов'язано з токсичним пошкодженням клітин [10].

Відмічають також недостатність транспортної функції білків сироватки крові, що значною мірою викликано зниженням комплексуторувальної (лігандзв'язувальної) активності сироваткового альбуміну внаслідок відсутності вакантних місць зв'язування. Порушення зв'язувальної функції альбуміну зумовлює зниження сумарної ефективності дії всіх основних детоксикаційних систем організму [11–14].

Пригнічення детоксикаційних систем організму призводить до того, що виникає потреба в спеціальних заходах, спрямованих на елімінацію з організму токсинів та надлишку метаболітів. Для цього застосовують систему трансфузійну терапію за принципом гемоділюції та форсованого діурезу, екстракорпоральні методи детоксикації (гемосорбція, плазмаферез, ультрафільтрація), а також сорбційні методи детоксикації (аплікаційна сорбція, ентеросорбція).

У результаті проведених досліджень, результати яких наведені в табл. 3, визначено, що цільна аутологічна сироватка периферичної крові виявляла значні токсичні властивості по відношенню до лейкоцитів у хворих на перитоніт, що є маркером розвитку ендотоксикозу. При цьому визначено, що найбільш цитотоксичну дію чинили альбумінова фракція сироватки крові та фракція сполук середнього розміру (100–200 нм).

Таблиця 1 Структура захворювань, що зумовили розвиток перитоніту у пацієнтів

Нозологія	Кількість випадків	
	Абсолютний показник	%
Гострий апендицит	94	42,3
Гострий холецистит	50	22,5
Перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки	32	14,4
Перфорація пухлини	14	6,3
Гострий деструктивний панкреатит	2	0,9
Поранення органів черевної порожнини	6	2,7
Перфорація тонкого кишечнику	5	2,3
Травми черевної порожнини	8	3,6
Товстокишкова непрохідність непухлинного генезу	2	0,9
Тонкокишкова непрохідність	7	3,2
Інші (тромбоз мезентеріальних судин та кріптолігічний перитоніт — по 1 випадку)	2	0,9
Усього	222	100

Таблиця 2 Структура перитоніту залежно від стадії

Стадія	Кількість випадків	
	Абсолютний показник	%
Реактивна	98	44,1
Токсична	111	50,0
Термінальна	13	5,9
Усього	222	100

Таблиця 3 Показники рівнів ендогенної інтоксикації у хворих на перитоніт ($M \pm m$), n=21

Показник	Одиниця виміру	Термін дослідження		Референтні значення
		1-ша доба	5-та доба	
Цільна аутологічна сироватка крові	%	74,76±4,47** (p<0,01)	63,40±2,67*** (p<0,01*; p<0,05**)	20,51±0,71
Альбумінова фракція	%	67,22±3,34** (p<0,01)	53,77±2,17* (p<0,05)	22,56±0,82
Токсинзв'язувальна здатність альбуміну	y.o.	0,063±0,005*	0,077±0,005*	0,095±0,01
Фракція сполук середнього розміру (10–200 нм)	%	56,22±1,24** (p<0,05)	40,2±1,37** (p<0,05)	20,22±0,78
Вміст МСМ	Од. оптичної щільноти	0,93±0,07** (p<0,05)	0,52±0,21** (p<0,05)	0,44±0,16

*Достовірність розбіжностей по відношенню до референтних значень; **достовірність розбіжностей по відношенню до вихідних значень.

Як показано на табл. 3, ці тенденції свідчать про накопичення в сироватці крові хворих на перитоніт продуктів перекисного окиснення ліпідів, олігопептидів, МСМ, які мають здатність брати участь у прямому пошкодженні лейкоцитів периферичної крові у хворих цієї категорії. При цьому визначено підвищення вмісту МСМ до $0,93\pm0,07$ од. оптичної щільноти при показниках здорових осіб $0,44\pm0,16$ од. оптичної щільноти, які мають значні токсичні властивості. Зазначені показники у 2,11 раза перевищували референтні значення ($p<0,05$). Ці сполучки чинять значну пошкоджувальну дію на функціональну активність фагоцитуючих клітин — НГ. Вони швидко зв'язуються з мембраними клітин та внутрішньоклітинними білками, пошкоджуючи їх структуру, підвищуючи проникність мембрани та знижуючи їх ферментну активність. У результаті цього знижується функціональність ефекторних клітин природної резистентності, а саме кисневозалежної фази фагоцитозу, внаслідок чого ці клітини втрачають спрямованість функціонування по відношенню до мікробних антигенів *Escherichia coli* — основного патогенного чинника захворювання.

Висока цитолітична активність альбумінової фракції крові вказує на значну декомпенсацію токсинзв'язувальної активності важливого ефектора детоксикаційного гуморального захисту. У результаті проведених досліджень встановлено, що у цієї категорії хворих виявлено значне зниження токсинзв'язувальної здатності альбуміну по відношенню до референтних показників у 1,5 раза ($p<0,05$). Зниження детоксикаційних можливостей альбуміну сироватки периферичної крові викликає накопичення в периферичній крові токсинів мікробного походження, продуктів тканинного розпаду, що зумовлює значний вплив на функціональний стан ефекторних клітин неспецифічної антимікробної резистентності.

Як свідчить табл. 3, призначення в комплексному лікуванні хворих на перитоніт детоксикаційної терапії із застосуванням ентеросорбенту Ентеросель сприяє зниженню цитолітичної активності аутологічної сироватки крові по відношенню до лейкоцитів периферичної крові відносно вихідних значень в 1,18 раза ($p<0,05$). Ці тенденції супроводжувалися зниженням активності альбумінової фракції та підвищеннем токсинзв'язувальної здатності альбуміну відносно вихідних значень в 1,25 та 1,22 раза відповідно ($p<0,05$).

Таблиця 4 Показники функціональної активності НГ в НСТ-тесті ($M \pm m$), n=21

Показник	Одиниця виміру	Термін дослідження		Референтні значення
		1-ша доба	5-та доба	
Спонтанний НСТ-тест	%	49,7±3,45* (p<0,0001)	32,5±2,89*** (p<0,001*; p<0,05**)	10,27±0,69
Індукований НСТ-тест	%	2,56±0,97* (p<0,001)	5,34±1,22* (p<0,001)	15,67±1,05
Індекс стимуляції	y.o.	0,05	0,16	1,25

*Достовірність розбіжностей по відношенню до референтних значень; **достовірність розбіжностей по відношенню до вихідних значень.

У хворих досліджуваної групи встановлено значне пригнічення функціональної активності ефекторних клітин природної резистентності (табл. 4). Ці процеси характеризувалися значною активацією НГ та різким пригніченням функціонального потенціалу цих клітин під впливом бактеріального антигену *Escherichia coli*. Оскільки спонтанний НСТ-тест відображає функціональну спроможність цих клітин до фагоцитозу, а індукований НСТ-тест є маркером здатності до завершення фагоцитозу, значне підвищення показників спонтанної реакції свідчить про надмірне антигенне навантаження НГ та високий ступінь функціональної переактивації фагоцитуючих клітин *in vivo*. Зниження показників функціональної активності НГ за наявності клітинних бактеріальних антигенів у НСТ-тесті свідчить про декомпенсацію їх функції і зниження потенційної готовності до завершення фагоцитозу. Індекс стимуляції відображає рівень компенсації функції НГ у відповідь на активацію бактеріальними антигенами.

Як свідчить табл. 4, отримані тенденції зумовлюють зниження токсичного навантаження на ефектори антимікробної резистентності та сприяють збереженню функціональної активності цих клітин на субкомпенсованому рівні. Це відображається в підвищенні активності НГ в індукованому НСТ-тесті відносно вихідних значень у відповідь на стимуляцію клітинними антигенами *Escherichia coli* у 2,1 раза, а також рівнів індексу стимуляції в 3,2 раза.

Висновки

1. За своєю ефективністю ентеросорбція не поступається гемосорбції, рівень МСМ на 5-ту добу знижується в 1,8 раза ($p<0,05$).

2. Методика ентеросорбції проста, не потребує додаткового обладнання і може бути проведена в будь-якій лікарні.

3. Найбільш достовірними показниками ефективності ентеросорбції є визначення цитологічної активності аутологічної сироватки крові та її альбумінової фракції, токсинзв'язувальної здатності альбуміну і вмісту МСМ як показників вираженості ендогенної інтоксикації, а також функціональної спроможності НГ до фагоцитозу в спонтанному та індукованому НСТ-тесті.

4. У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на перитоніт ендогенна інтоксикація зумовлена пригніченням детоксикаційних можливостей білків

крові, а саме зниженням токсинзв'язувальної здатності альбуміну та накопиченням МСМ. Ці тенденції зумовлюють токсичне пошкодження функціональних можливостей основних ефекторних клітин природної антимікробної резистентності — НГ. Застосування ентеросорбції в комплексному лікуванні хворих цієї групи сприяє тенденції до відновлення детоксикаційних можливостей альбуміну плазми крові та зумовлює функціонування ефекторних клітин фагоцитозу на субкомпенсованому рівні.



Список використаної літератури

- Біляєва О.О. (1999) Комплексне лікування перитоніту та профілактика його ускладнень (експериментально-клінічне дослідження). Автореф. дис....д-ра мед. наук. Київ, 36 с.
- Бель В.Я. (1987) Патофизиологические аспекты и пути патогенетической терапии острого разлитого перитонита. Автореф. дис ... д-ра мед. наук. Ленинград, 32 с.
- Павляк А.Я. (2017) Діагностична цінність неспецифічних гематологічних клінічних показників ендотоксикозу у хворих з розповсюдженім гнійним перитонітом. Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 16(4): 86–90. DOI: 10.24061/1727-0847.16.4.2017.107.
- Гантімуроў А.В. (2016) Поліорганна недостатність та ендогенна інтоксикація як основні ускладнення гострого гнійного розлитого перитоніту. Вісн. наук. досл., 1: 4–5.
- Бойко В.В., Лихман В.М., Шевченко О.М. та ін. (2019) Показники гомеостазу, центральної гемодинаміки та ендотоксемії при синдромі ентеральної недостатності у хворих з гострою кишковою непрохідністю. Харківська хірургічна школа, 3–4 (96–97): 37–41. doi.org/10.37699/2308-7005.3-4.2019.07.
- Годлевський А.І., Саволюк С.І. (2015) Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих: монографія. Нова Книга, Вінниця, 232 с.
- Андрушак А.В., Коновчук В.М., Максимчук Н.О. (2016) Способ оцінки перебігу ендогенної інтоксикації. Патент № 112508.
- Пастер Е.У. (ред.) (1989) Іммунологія: практикум. Вища школа, Київ, 304 с.
- Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J. et al. (2017) Pathophysiology of sepsis, chronic critical illness and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. Crit. Care Med., 45: 253–262. doi: 10.1097/CCM.0000000000002074.
- Calum H., Moser C., Jensen P.O. et al. (2009) Thermal injury induces impaired function in polymorphonuclear neutrophil granulocytes and reduced control of burn wound infection. Clin. Exp. Immunol., 156(1): 102–110. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03861.x.
- Oettl K., Birner-Gruenberger R., Spindelboeck W. et al. (2013) Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction, and survival. J. Hepatol., 59: 978–983. doi: 10.1016/j.jhep.2013.06.013.
- Fanali G., Di Masi A., Trezza V. et al. (2012) Human serum albumin: from bench to bedside. Mol. Aspects Med., 33(3): 209–290. doi: 10.1016/j.mam.2011.12.002.

Відомості про авторів:

Біляєва Ольга Олександровна — доктор медичних наук, професор кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Крижевський Вадим Віталійович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-8538-2583

Кароль Іван Вікторович — кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна; лікар-хірург, лікар хірург-онколог Комунального некомерційного підприємства «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», Бровари, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

Адреса для кореспонденції:

Біляєва Ольга Олександровна
03680, Київ, просп. Любомира Гузара, 3
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

- Dalhoff A. (2018) Seventy-five years of research on protein binding. Antimicrob. Agents Chemother., 62(2): e01663–17. doi: 10.1128/AAC.01663-17.
- Baldassarre M., Naldi M., Zuccherini G. et al. (2021) Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: clinical and prognostic implications. Hepatology, 74(4): 2058–2073. doi: 10.1002/hep.31798.

Justification of the use of enterosorption in patients with toxic and terminal stages of peritonitis

O.O. Bilyayeva¹, V.V. Kryzhevsky¹, I.V. Karol^{1,2}

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Brovary, Ukraine

Abstract. *The aim* is a study of the properties of Enterosgel and the effectiveness of enterosorption using it in patients with peritonitis in the toxic and terminal stages. **Materials and methods.** Enterosorption with Enterosgel was performed in 31 patients with diffuse and general peritonitis of various genesis in toxic and terminal stages. In 8 (25.8%) patients, enterosorption was performed through a nasointestinal probe, and in 23 (74.2%) — orally. **Results.** An increase in the content of medium-mass molecules up to 0.93 ± 0.07 units of optical density was determined, which was 2.11 times higher than the reference values ($p < 0.05$). A significant decrease in the toxin-binding capacity of albumin was revealed in relation to the reference indicators by 1.5 times ($p < 0.05$). The use of detoxification therapy with enterosorbents in the complex treatment of patients with peritonitis helps to reduce the cytolytic activity of autologous serum in relation to peripheral blood leukocytes by 1.18 times relative to the initial values ($p < 0.05$). These trends were accompanied by a decrease in the activity of the albumin fraction and an increase in its toxin-binding activity relative to the initial values by 1.25 and 1.22 times, respectively. **Conclusions.** In terms of efficiency, enterosorption is not inferior to hemosorption, the level of molecules of average mass decreases by 1.8 times on the 5th day ($p < 0.05$). The use of enterosorption in the complex treatment of patients with peritonitis promotes the tendency to restore the detoxification capabilities of blood plasma albumin and causes the functioning of effector cells of phagocytosis at a subcompensated level.

Key words: peritonitis, abdominal sepsis, multiorgan failure, endogenous intoxication, enterosorption.

Information about the authors:

Bilyayeva Olga O. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Emergency Surgery, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Kryzhevsky Vadim V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Emergency Surgery of Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-8538-2583

Karol Ivan V. — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of General and Emergency Surgery of Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; surgeon, surgeon-oncologist of Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Brovary, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

Address for correspondence:

Olga Bilyayeva
03680, Kyiv, L. Guzar Ave., 3
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 23.03.2023

Прийнято до друку/Accepted: 14.04.2023

ЕНТЕРОСГЕЛЬ



ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРИ:

- ❖ отруєннях різної етіології;
- ❖ діареї;
- ❖ токсикозах вагітних першої половини вагітності;
- ❖ для виведення токсинів з організму.

 КРЕОМА-ФАРМ
ЕКОЛОГІЧНА ФІРМА

Склад лікарського засобу: дюча речовина 100 г пасті містить гідрогель метилкремнієвої кислоти 70 г; допоміжні речовини: вода очищена. Лікарська форма. Паста для перорального застосування. Однорідна пастоподібна маса білого кольору, без запаху. Показання до застосування: у складі комплексної дезінтоксикаційної терапії при хронічній нирковій недостатності; при токсичному гепатиті, вірусних гепатитах А, В, цирозі печінки та холестазі різної етіології; при ентероколітах, колітах, діареї, гастритах зі зниженою кислотністю, при отруенні алкоголем і наркотичними засобами; при алергічних і шкірних захворюваннях (діатези, нейродерміти); при опіковій інтоксикації; гнійно-септичних та запальних процесах, які супроводжуються інтоксикацією; токсикозах вагітних першої половини вагітності; у комплексній терапії дисбактеріозу кишечнику. Протипоказання. Гостра кишкова непроходільність. Способ застосування та дози. Застосовувати внутрішньо 3 рази на добу за 1,5-2 години до або через 2 години після їди або прийому медикаментів, запиваючи достатньою кількістю води. Для дорослих та дітей віком від 14 років разова доза препарату становить 15 г (столова ложка), добова доза — 45 г. Для дітей від народження до 5 років: разова доза препарату становить 5 г (чайна ложка), добова — 15 г; від 5 до 14 років: разова доза — 10 г (десертна ложка), добова доза — 30 г. Курс лікування — від 7 до 14 діб. При тяжких формах захворювань протягом перших трьох діб можна застосовувати подвійну разову дозу, а при хронічному перебігу хвороби (хронічна ниркова недостатність) можливе більш тривале (до 1 місяця) застосування препарату. Термін придатності: 3 роки. Умови зберігання. Зберігати при температурі не більше 25 °C, не допускати заморожування — втрачає свої властивості. Після розкриття у них самих умовах в щільно закритій тарі. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 135 г або 270 г, або 405 г у контейнерах; по 15 г у пакетах № 15 або № 30. Туба 90 г та 225 г. Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ПрАТ «ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, м. Київ, вул. Радищева, 3.
Реєстраційне посвідчення № UA/4415/02/01 від 25.07.2017 р.
Реєстраційне посвідчення № UA/4415/03/01 від 25.07.2017 р.

ДІОКОР® ДІФОРС®

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ ЗАМІСТЬ НАДМІРНОГО ТИСКУ¹



УКРАЇНСЬКЕ
ВИРОБНИЦТВО
ЄВРОПЕЙСЬКОГО
РІВНЯ

