

АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

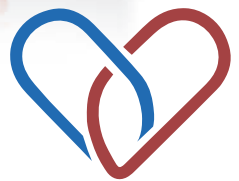
КРАЩА

фіксована комбінація^{1,2:}

 Ефективне зниження АТ^{3,4}

 Кардіо та ангіопротективний ефект⁵

(регрес об'єму атеросклеротичної
бляшки та судинної гіпертрофії)



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.

2. Bryan Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management European Heart Journal (2018) 00, 1–98

3. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147–56.

4. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587–604.

5. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1513–7.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10

Склад. АТТЕНТО® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); АТТЕНТО 40/10: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

Показання. Есенціальна гіпертензія. Препарат АТТЕНТО® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин.
 - Вагітність та планування вагітності.
 - Тяжка печінкова недостатність і обструкція жовчних шляхів.
- Через наявність у складі препарату амлодипіну АТТЕНТО® також протипоказаний пацієнтам у яких:
- тяжка артеріальна гіпотензія;

- шок (включаючи кардіогенний шок);

- порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);

- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Спільне застосування АТТЕНТО® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам

з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що виникли під час застосування препарату АТТЕНТО®, були периферичні набряки (11,3%), головний біль (5,3%), запаморочення (4,5%) та інші.

Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована доза препарату АТТЕНТО®

1 таблетка на добу. АТТЕНТО® 20/5 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на монотерапію олмесартану медоксомілом в дозі 20 мг або амлодипіном в дозі 5 мг. АТТЕНТО® 40/10 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на АТТЕНТО® 20/5. До призначення комбінованого препарату з фіксованими дозами активних компонентів рекомендується поетапний підбір доз цих компонентів як монопрепаратів. При необхідності можлива пряма заміна монопрепаратів на комбінований препарат.

Виробники. ДАЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Представництво в Україні – Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За повною інформацією (повний перелік протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату: АТТЕНТО 20/5 від 18.07.2022, №1246, РП № UA/13780/01/01 та АТТЕНТО 40/10 від 18.07.2022, №1246, РП № UA/13780/01/02.

UA_ATT_01-2023_V1_press.

Затверджено до друку 19.01.2023.



**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.

№ 1 (153) Т. 1 2023

Затверджено

Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 2 від 08.02.2023 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергіц Наталя Борисівна (Україна)
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)
Фльор-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)
Негріч 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)
Kozylkin Olexander A. (Ukraine)
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)
Morozova Olga G. (Ukraine)
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)
Nicolaiides 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

Антимікробна резистентність та організаційні питання
адміністрування антимікробних препаратів в Україні
М.В. Хайтович, Д.С. Полякова 5

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Амоній та хронічні захворювання печінки — нерозривний тандем
І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька 11

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Флурбіпрофен в оптимальній ефективній дозі в якості першої лінії
лікування гострих запальних захворювань ротоглотки
Д.С. Полякова 15

Тривалість життя хворих на інфаркт міокарда та серцеву недостатність
крізь призму призначення раміприлу: короткий огляд доказового досьє
Т.Л. Можина 21

Поліпшення результатів терапії хвороби Паркінсона за допомогою
застосування леводопи пролонгованої дії
І.М. Карабань 27

Екватор: сучасне та майбутнє управління факторами
серцево-судинного ризику
Д.С. Полякова 33

Метформін — препарат першої лінії антигіперглікемічної терапії:
від механізмів дії до рекомендацій NICE
Т.Л. Можина 37

Неохоплені механізми кардіопротекції при тиреоїдній дисфункції
О.В. Зінич 43

Клінічне значення центрального артеріального тиску та переваги
його корекції комбінацією олмесартану та амлодипіну
Д.С. Полякова 49

Мікросудинна стенокардія крізь призму застосування нікорандилу
Т.Л. Можина 53

Терапія гострого та рецидивуючого циститу зі зменшенням
навантаження антибіотиками та збереженням мікробіоти
Д.С. Полякова 59

Розсіяний склероз в Україні
О.Д. Шульга, А.С. Чабанова, О.Г. Коцюба 63

Нормативно-правові та організаційні засади надання паліативної
допомоги в Україні
Д.С. Полякова 67

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Реабілітація в акушерстві та гінекології
Н.Я. Жилка, Н.Г. Гойда, О.С. Щербінська 71

Когнітивні розлади та психоемоційні порушення у хворих із різними
формами Лайм-бореліозу
Т.Ю. Малиш, М.А. Трищинська 77

Результати соціологічного дослідження серед сімейних лікарів
щодо організації надання медичної допомоги хворим на злоякісні
новоутворення органів дихання
О.В. Фереф, Р.Ю. Погоріляк 81

Current issues of healthy lifestyle prevention: past and present
N.I. Korylchuk, S.S. Riabocon, B.O. Migenko 84

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Паранеопластичні неврологічні синдроми: огляд літератури
та клінічний випадок мультифокальної краніальної нейропатії
паранеопластичного генезу
М.М. Прокопів, А.В. Циганій, М.А. Серкова, О.О. Заріцький 87

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Еволюція діагностики в кардіології
В.Ф. Петров, О.В. Щур, Р.В. Яремкевич 92

НЕКРОЛОГ

Велич постаті та безсмертя душі Ісаака Михайловича Трахтенберга 96

RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY

Antimicrobial resistance and organizational issues of administration of antimicrobial drugs in Ukraine
M.V. Haytovych, D.S. Polyakova 5

INTERDISCIPLINARY ISSUES. HEPATOLOGY

Ammonium and chronic liver diseases — the inseparable tandem
I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska 11

FOR A MEDICAL PRACTITIONER

Flurbiprofen in the optimal effective dose as the first line of treatment for acute inflammatory diseases of the oropharynx
D.S. Polyakova 15

Life expectancy in patients with myocardial infarction and heart failure through the lens of prescribing ramipril: brief overview of the evidence dossier
T.L. Mozhyzna 21

Improvement of the results of the therapy of Parkinson’s disease with the use of the drug levodopa of prolonged action
I.M. Karaban 27

Ekvator: current and future management of cardiovascular risk factors
D.S. Polyakova 33

Metformin is a first-line antihyperglycemic drug: from mechanisms of action to NICE guidelines
T.L. Mozhyzna 37

Uncovered mechanisms of cardioprotection in thyroid dysfunction
O.V. Zynych 43

Clinical significance of central arterial pressure and benefits of its correction with a combination of olmesartan and amlodipine
D.S. Polyakova 49

Microvascular angina through the lens of nicorandil therapy
T.L. Mozhyzna 53

Therapy of acute and recurrent cystitis with reduction of antibiotic load and preservation of microbiota
D.S. Polyakova 59

Multiple sclerosis in Ukraine
O.D. Shulga, A.S. Chabanova, O.G. Kotsyuba 63

Legal and organizational principles of providing palliative care in Ukraine
D.S. Polyakova 67

RESEARCH ARTICLE

Rehabilitation in obstetrics and gynecology
N.Ya. Zhylyka, N.G. Goyda, O.S. Shcherbinska 71

Cognitive and psychoemotional disorders in patients with different forms of Lyme borreliosis
T.Yu. Malysh, M.A. Trishchynska 77

The results of a sociological study among general physicians regarding the organization of medical care for patients with malignant neoplasms of the respiratory organs
O.V. Feger, R.Yu. Pohorilyak 81

Current issues of healthy lifestyle prevention: past and present
N.I. Korylchuk, S.S. Riabocon, B.O. Migenko 84

CASE REPORT IN CLINICAL PRACTICE

Paraneoplastic neurological syndromes: literature review and clinical case of multifocal cranial neuropathy of paraneoplastic origin
M.M. Prokopiv, A.V. Tsyhanii, M.A. Serkova, O.O. Zaritskyi 87

HISTORY OF MEDICINE

Evolution of diagnostics in cardiology
V.F. Petrov, O.V. Shchur, R.V. Yaremkevych 92

NECROLOGUE

The greatness of the figure and the immortality of the soul of Isaac Trachtenberg 96



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 22.03.2023 р.
Формат 60×84¹/₈.

Папір крейд. матовий.

Ум. друк. арк. 11,16.

Обл.-вид. арк. 12,7.

Загальний наклад 25 000 прим.

Зам. № 12549.

Видруковано у ТОВ «Бізнес-Логіка»:

пров. Радищева, 4, м. Київ, 03124.

Свідоцтво суб’єкта видавничої справи ДК № 3693

від 02.02.2010 р.

Передплатити

«УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС»

можна в будь-якому поштовому відділенні.

Передплатний індекс — 48348.

Цілковите або часткове розмноження

в будь-який спосіб матеріалів,

опублікованих у цьому виданні,

допускається лише з письмового

дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів

несе рекламодавець.

Знаком □ помічено матеріали,

що публікуються на правах реклами.

© ТОВ «МОРІОН», 2023

Онлайн версія журналу





Шановні колеги, друзі!

Раді вітати вас у 2023 р.!

Цей рік, безумовно, є роком надії на очікування радісних звісток. Після надтяжкої зими настала така довгоочікувана весна, незважаючи на зусилля ворога підкорити найсміливішу націю у світі. Ця весна є символічною для українців, адже навіть природа говорить світу, що за темрявою приходить світло.

Журнал «Український медичний часопис» — це світло знань для української медичної спільноти. Ми продовжуємо боротися зі складними викликами, що стоять перед нами. Завдяки нашим захисникам Збройних сил України на фронті та відданим героям та героїкам у тилу, ми готові працювати та досягати поставлених цілей.

Редакційний колектив нашого журналу плідно працював, щоб ви змогли насолодитися фаховою та доказовою інформацією та отримати свою порцію знань. Сподіваюся, що цей номер, як і наступні видання, стануть для вас помічниками у професійній діяльності, допоможуть знайти відповіді на клінічні питання.

Ми невпинно робимо все, щоб наповнення кожного номера було якісним, актуальним, корисним для клінічної практики та виконувало медико-соціальну місію.

Якісний контент журналу залежить і від вашої активної участі.

Тож запрошуємо до співпраці!

Здоров'я всім нам, миру та швидкої Перемоги!

Іван Зозуля,
головний редактор журналу
«Український медичний часопис»,
доктор медичних наук, професор

Долучайтеся
до наших спільнот
у соцмережах

facebook



telegram

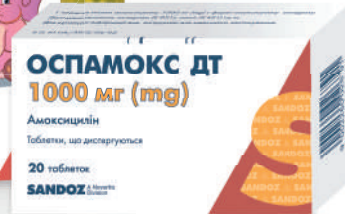
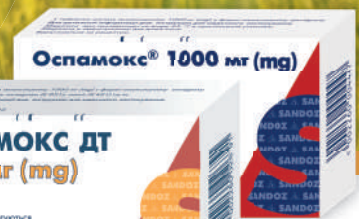


viber



Надіслати
рукопис
у редакцію





ОСПАМОКС – препарат першого вибору* для лікування бактеріальних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів

*Мається на увазі препарат першої лінії терапії згідно з наступними протоколами:
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_688_ykpmdd_gso_dd.pdf
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_85_ykpmdd_grs.pdf
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_499ykpmdd_gri.pdf
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555hozl_ykpmdd.pdf
http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/Pneumonia_guidelines_2019_%5Brev29%5D.pdf
<http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2019/12/2019-Community-acquired-pneumonia.pdf>
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_kn_pnevmoniy_u_ditej.pdf

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ОСПАМОКС (ОСПАМОХ). **Діюча речовина:** амоксицилін, 5 мл суспензії містять амоксициліну 125 мг або 250 мг, або 500 мг у формі амоксициліну тригідрату; амоксицилін, 1 таблетка містить амоксициліну 500 мг або 1000 мг у формі амоксициліну тригідрату. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порошок для оральної суспензії. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактами антибіотики. Пеніциліни широкого спектра дії. Амоксицилін. Код АТХ J01C A04. **Показання Оспамокс ДТ та Оспамокс (порошок для оральної суспензії).** Амоксицилін призначений для лікування таких інфекцій: гострий бактеріальний синусит; гострий отит середнього вуха; гострий стрептококовий тонзиліт і фарингіт; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; гострий цистит; безсимптомна бактеріурія у період вагітності; гострий пієлонефрит; тифоїдна і паратифоїдна лихоманка; дентальні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції протезованих суглобів; ерадикація *Helicobacter pylori* (у складі комбінованої терапії); хвороба Лайма. Препарат застосовують для лікування та профілактики ендокардитів. **Показання Оспамокс® таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** спричинені чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами інфекції: дихальних шляхів; сечостатевої системи; травного тракту (у тому числі ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки, у складі комбінованої терапії); шкіри та м'яких тканин. При застосуванні амоксициліну в складі комбінованої терапії для ерадикації *Helicobacter pylori* слід враховувати інформацію про інші лікарські засоби, що застосовуються у комбінованій терапії. **Діти.** Препарат у формі порошку для оральної суспензії призначають дітям від народження. Дітям віком від 12 років можна застосовувати інші лікарські форми препарату – таблетки; таблетки, що диспергуються. Дітям віком до 12 років рекомендована інша лікарська форма препарату – суспензія. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/3975/01/01; UA/3975/01/02; UA/3975/04/01; UA/3975/04/03. РП № UA/3975/05/01; UA/3975/05/02; UA/3975/05/03. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника 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, просп. С. Бандери, 28А (літ. Г).4-03-ОСП-АІІГ-0123

Антимікробна резистентність та організаційні питання адміністрування антимікробних препаратів в Україні

М.В. Хайтович¹, Д.С. Полякова²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Редакція журналу «Український медичний часопис»

Антимікробна резистентність є однією з найбільших загроз здоров'ю, економіці та безпеці, з якою стикається людство, створюючи проблеми як на індивідуальному, так і суспільному рівні. З метою протидії антимікробній резистентності та зменшення застосування антимікробних препаратів використовують набір стратегій, правил, рекомендацій або інструментів, відомий як адміністрування антимікробних препаратів. Реалізація її в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах, регламентована наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03.08.2021 р. № 1614. Відповідні заходи базуються на різноплановому міжнародному досвіді, про що йдеться в цій статті.

Актуальність та епідеміологія антимікробної резистентності

Антимікробна резистентність (AMP) — здатність мікроорганізму протистояти дії одного або кількох антимікробних агентів [1]. Її визнано однією з основних загроз для здоров'я населення в усьому світі.

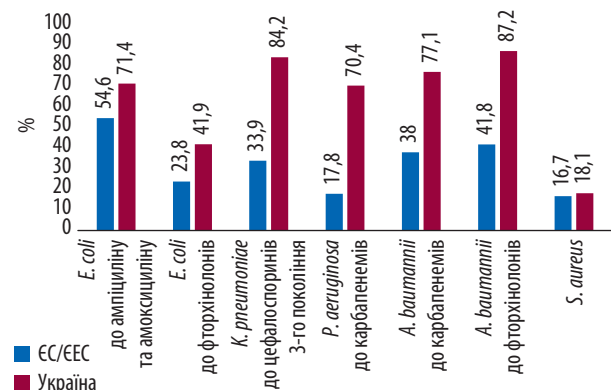
AMP створює проблеми як на індивідуальному, так і суспільному рівні, оскільки резистентні патогени поширюються та передають гени резистентності іншим. Без ефективних антибіотиків поширені інфекції стануть небезпечними для життя, а хірургічні втручання та хіміотерапія без надійного прикриття антибіотиками стають вкрай проблематичними.

Вважається, що призначити антибіотик широкого спектра дії у випадку, коли бактерії, що викликали захворювання, чутливі до антибіотиків вузького спектра, це все одно, що «використовувати кувалду, щоб розколоти горіх» [2]. Це не дасть кращого результату, проте дозволить бактеріям виробити захисний механізм. Наступного разу антибіотик широкого спектра може вже не спрацювати, оскільки бактерії вже звикли до нього і встигли виробити стійкість.

Нещодавній системний аналіз даних з 204 країн і територій, опублікований у журналі «The Lancet», демонструє драматичний характер поточного тягаря AMP в усьому світі [3]. Використовуючи клінічні, фармацевтичні та дані спостереження з багатьох джерел, дослідники підрахували, що у 2019 р. з інфекціями, спричиненими стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, були пов'язані 4,95 млн випадків смерті. Рівень смертності був найвищим у країнах із рівнем доходу нижче середнього. Також виділено 6 провідних етіологічних чинників — це *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) і *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). На основі даних EARS-Net, зібраних у 2015 р., кількість випадків смерті від інфекцій, викликаних бактеріями, стійкими до антибіотиків, у Європейському союзі (ЄС)/Європейській економічній зоні (ЄЕЗ) за допомогою популяційного моделювання оцінена у 33 110 [4]. Тягар для ЄС та ЄЕЗ був найвищим у немовлят (віком <1 року) та осіб віком 65 років і старше. З 2007 р. він зріс і є найвищим в Італії та Греції.

Опубліковані у 2020 р. результати третього етапу (2016–2017 рр.) міжнародного дослідження антибіотикорезистентності Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) в Україні могли б заспокоїти, оскільки вони свідчили, що 100% штамів *S. pneumoniae* за критеріями CLSI (Clinical And Laboratory Standards Institute) були чутливими до амоксициліну/клавуланової кислоти, амоксициліну та препаратів групи резерву — фторхінолонів [5]. Але за матеріалами спостереження у Європейському регіоні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) встановлено високу поширеність AMP із градієнтом, що зростає, з півночі на південь та із заходу на схід [1]. Зазначено, що стійкість *E. coli* та *K. pneumoniae* до карбапенемів, а *Enterococcus faecium* — до ванкомицину значно підвищилася протягом 2016–2020 рр., а стан AMP в Україні щодо більшості збудників, які знаходяться під наглядом, гірше, ніж у середньому в Європейському регіоні (рис. 1).

Рисунок 1 Частка (%) ізолятів із AMP-фенотипом у ЄС/ЄЕЗ та Україні у 2020 р. [1]



Встановлено також терміни формування AMP. Так, систематичний огляд 28 досліджень свідчить про те, що часовий лаг між збільшенням споживання антимікробних препаратів (АМП) у європейських лікарнях та формування AMP становить 0–6 міс [6]. Це ще раз підтверджує, що головна причина AMP — надмірне та необгрунтоване застосування АМП.

До того ж у світі швидко зростає частота нових видів резистентності. Так, повногеномне секвенування та тесту-

вання чутливості до АМП підтвердило, що в Китаї з'явилася стійка до багатьох АМП гіпервірулентна *K. pneumoniae* [7]. Доведено, що станом на 2022 р. ця нова супербактерія швидко витісняє класичну *K. pneumoniae* як причину внутрішньолікарняних інфекцій у Пекіні.

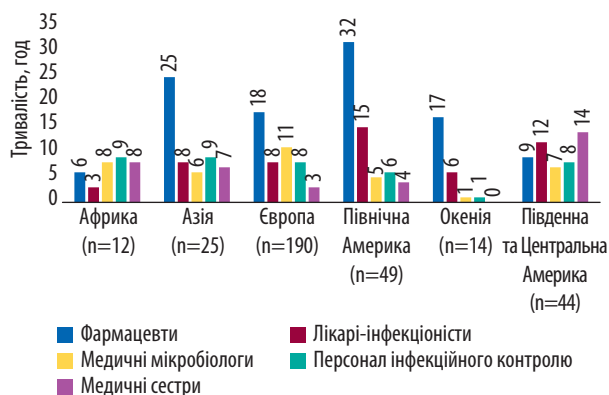
Тому поки тривають розробка та запровадження нових методів діагностики, лікування та профілактики (включаючи вакцинацію), вважається за необхідне зосередитися на заходах, що стосуються клінічної тактики: діагностиці, показаннях, виборі АМП, дозуванні, шляхах застосування та тривалості терапії. З метою виявлення та аналізу найкращого світового досвіду в цій сфері започатковано міжнародну ініціативу «**Choosing Wisely**» (Обираючи з розумом). З опублікованого нещодавно огляду відомо, що більшість відповідних національних рекомендацій має застережний характер, тобто попереджує певні дії [8]. Це відповідає центральній ідеї ініціативи — утримати лікарів, які призначають антибіотики, від зайвих втручань. Зокрема, важливою концепцією напряму «діагностика» є «передтестова» ймовірність (pretest probability) наявності інфекції у конкретного пацієнта. Проте єдиною білою плямою залишаються проблеми з дозуванням. Розробка рекомендацій з раціонального дозування АМП є важливим завданням на майбутнє, вважають автори.

Концепція управління призначенням АМП

Адміністрування АМП (Antimicrobial stewardship) — послідовний набір дій, які сприяють відповідальному їх застосуванню. Це визначення можна використовувати щодо призначень АМП як на індивідуальному, так і на національному та глобальному рівнях, а також це стосується здоров'я як людей, так і тварин і навколишнього середовища [9]. Вперше організаційну діяльність з адміністрування АМП (ААП) описано на початку 1970-х років. Термін «адміністрування антимікробних препаратів» застосовуваний у 1997 р. як опис набору стратегій, правил, рекомендацій або інструментів, які могли б покращити призначення АМП з метою зменшення їх застосування та АМР.

Слід зазначити, що у практичній реалізації програм ААП у закладах охорони здоров'я задіяні переважно фармацевти. Так, саме вони витрачають найбільше часу на цей вид діяльності порівняно з іншими фахівцями охорони здоров'я у Європі, Азії, Океанії та Північній Америці (рис. 2).

Рисунок 2 Середня кількість годин, яку витрачають на тиждень співробітники різного фаху в різних частинах світу з адміністрування АМП із зазначенням числа закладів охорони здоров'я, що надали інформацію (загалом 337) [9]



План дій та рекомендації ВООЗ

Глобальний план дій (Global Action Plan — GAP) щодо АМР, підготовлений ВООЗ, схвалений на 68-й Всесвітній асамблеї охорони здоров'я в травні 2015 р. [10]. Його метою є забезпечення лікування та профілактики інфекційних захворювань за допомогою ефективних та безпечних ліків, які застосовуються відповідально та доступні для всіх, хто їх потребує. Для досягнення мети визначено 5 стратегічних цілей:

Ціль 1: підвищення обізнаності та розуміння АМР шляхом ефективного спілкування, освіти та навчання.

Ціль 2: зміцнення бази знань і доказів через спостереження та дослідження.

Ціль 3: зменшення кількості випадків інфікування завдяки ефективній санітарії, гігієні та профілактиці інфекцій.

Ціль 4: оптимізація застосування АМП у людей і тварин.

Ціль 5: розробка економічного обґрунтування сталого інвестування, яке враховує потреби всіх країн, і збільшення інвестицій у розробку нових ліків, діагностичних засобів, вакцин тощо.

Програми ААП оптимізують застосування АМП, покращують результати лікування пацієнтів, знижують ризик розвитку АМР та частоту інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, а також заощаджують витрати на охорону здоров'я.

Сьогодні ААП є одним із трьох «стовпів» комплексного підходу до зміцнення систем охорони здоров'я. Інші два — це профілактика/контроль інфекцій (ПКІ) і безпека пацієнтів. У поєднанні з наглядом за застосуванням АМП і класифікацією AWaRe списку основних лікарських засобів ВООЗ [11] ААП допомагає контролювати АМР шляхом оптимізації застосування АМП. Зв'язок усіх трьох стовпів з іншими ключовими компонентами боротьби з інфекціями та зміцненням систем охорони здоров'я, такими як нагляд за АМР та адекватне постачання лікарських засобів із гарантованою якістю, сприяє забезпеченню справедливої та якісної медичної допомоги для досягнення загального охоплення медичними послугами (рис. 3).

Рисунок 3 Інтегрований підхід з оптимізації застосування АМП у прагненні до загального охоплення медичними послугами [10]



Цілі програм ААП:

- оптимізація застосування антибіотиків;
- сприяння зміні поведінки в практиці призначення та відпуску антибіотиків;
- підвищення якості та результатів лікування пацієнтів;

- заощадження на непотрібних витратах на охорону здоров'я;
- зменшення подальшої появи та поширення АМР;
- продовження терміну ефективного застосування існуючих антибіотиків;
- обмеження негативного економічного впливу АМР;
- забезпечення оволодіння медичними працівниками найкращими практиками з раціонального призначення антибіотиків [10].

Ключові елементи запровадження програм ААП

У 2015 р. з метою підтримки міжнародної програми ААП на вимогу 68-ї Сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я була запущена Глобальна система нагляду за резистентністю та застосуванням антимікробних препаратів (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System — GLASS) — перший всесвітній спільний захід зі стандартизації нагляду за АМР [12]. Нещодавно до нього долучилася Україна: у програмі ААП — з 30.03.2021 р., а нагляду за споживанням антимікробних препаратів — з 02.02.2022 р. (www.who.int).

Слід також зазначити, що у 2019 р. ВООЗ опублікувало практичні рекомендації, орієнтовані на країни з низьким і середнім рівнем доходу [13]. Цей набір інструментів, спрямований на підтримку країн у виконанні переважно 4-ї цілі плану — «оптимізація застосування АМП» — шляхом надання практичних вказівок щодо того, як запроваджувати програми ААП у секторі охорони здоров'я на національному рівні.

Зокрема, розроблено перелік основних елементів закладу охорони здоров'я (рис. 4), необхідних при розбудові структури для впровадження програм ААП.

Рисунок 4 Ключові елементи закладу охорони здоров'я з запровадження програм ААП [13]



Зазначено, що за впровадження ААП у закладах охорони здоров'я повинна відповідати команда фахівців, що має певні повноваження, обов'язки, є відповідальною та підзвітною в межах своєї діяльності. При цьому невід'ємним компонентом є навчання та тренінги, у яких бере участь увесь персонал, що працює із пацієнтами, включаючи медичних сестер. Обов'язково мають здійснюватися моніторинг та нагляд для встановлення досягнутих у результаті певних втручань результатів (таблиця). Усе це повинно діяти як єдина система, що інтегрована у програми протиінфекційного нагляду.

Таблиця Основні втручання ААП щодо призначення АМП [за 13]

Під час призначення	Після призначення	Комплексні заходи
Навчання клініцистів, освіта пацієнтів та громадськості	Перевірка призначення 3 чи більше АМП широкого спектра	Проспективний аудит із зворотним зв'язком
Розробка та оновлення стандартизованих медичних карт (та листків призначень)	Перегляд доз призначених АМП	Розробка місцевих рекомендацій щодо хірургічної профілактики та лікування поширених клінічних станів
Перевірка записів щодо показань	Перегляд призначень АМП на >24 год у післяопераційний період	Поліпшення постачання та управління запасами ліків
Попередній дозвіл на застосування АМП обмеженого застосування	Забезпечення роботи базової мікробіологічної лабораторії	Запровадження заходів регулярного нагляду (за АМР, споживанням АМП, лікарняними інфекціями тощо)

Організаційні аспекти відповідно до нормативної бази та досвіду

Згідно з наказом МОЗ України від 03.08.2021 р. № 1614 ААП має наступні **завдання**:

- 1) профілактика поширення АМР у закладі охорони здоров'я і поза ним;
- 2) раціональне застосування АМП з профілактичною і лікувальною метою;
- 3) підвищення ефективності емпіричної терапії АМП;
- 4) оптимізація/зниження витрат закладу охорони здоров'я на АМП;
- 5) зменшення терміну перебування пацієнтів на стаціонарному лікуванні;
- 6) оптимізація підходів до лікування інфекційних хвороб, пов'язаних із наданням медичної допомоги (ІПНМД).

Відповідно, **обов'язковими умовами** для впровадження та реалізації ААП є наступні організаційні рішення:

- 1) у закладі охорони здоров'я створюється відділ інфекційного контролю, до складу якого входить клінічний фармацевт (координатор ААП);
- 2) наявність у структурі закладу охорони здоров'я мікробіологічної лабораторії або договору із мікробіологічною лабораторією чи іншим закладом охорони здоров'я, у якого вона є, де впроваджено методика EUCAST;
- 3) наявність у структурі закладу охорони здоров'я аптеки як структурного підрозділу;
- 4) затверджені керівництвом закладу охорони здоров'я стандартні операційні процедури з раціоналізації застосування АМП і моніторингу/контролю АМР, які регламентують адміністрування призначення АМП в закладі охорони здоров'я; алгоритми з діагностики і лікування інфекційних захворювань; преавторизація призначення АМП групи резерву; моніторинг застосування АМП групи резерву та АМР; режими періопераційної антибіотико-профілактики тощо.

З чого почати впровадження ААП у закладі охорони здоров'я? Як зазначено в навчальних матеріалах організаторів спеціалізованої програми Стенфордського університету (Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program), США, необхідна переоцінка значущості

та визначення пріоритетності цього напрямку [14]. Слід детально розібратися із тим, як відбувається постачання АМП у заклад охорони здоров'я, а також їх призначення та застосування (рис. 5). Треба проаналізувати наявність кадрового резерву (лікарів-мікробіологів, інфекціоністів, клінічних фармацевтів), доступність послуг лабораторії тощо. Якщо в лікарні є клінічна кафедра, потрібно, щоб фахівці були в курсі відповідних процесів та брали участь у навчальних заходах для персоналу лікарні. Нарешті, які втручання оптимально відповідають місцевим можливостям та цілям.

Рисунок 5 Етапи впровадження ААП у закладі охорони здоров'я [14]



При цьому слід розділяти команду з ААП та комітет з ААП. У склад останнього повинні входити співробітники, що мають високий авторитет у закладі охорони здоров'я, досконало та фахово розбираються у процесах, що відбуваються в лікарні (представники відділень, співробітники кафедр тощо). Очолювати комітет може, наприклад, заступник директора. Комітет має регулярно збиратися для вирішення організаційних проблем (затвердження стандартних операційних процедур, протоколів, планів роботи тощо). Команда з ААП займається поточною роботою і не повинна бути великою, включати, наприклад, 3–5 фахівців. Обов'язково в команді ААП мають бути фармацевт, інфекціоніст, бажано — клінічний мікробіолог, лікар інтенсивної допомоги тощо. У рекомендація, розроблені корейськими фахівцями [15], зазначено, що:

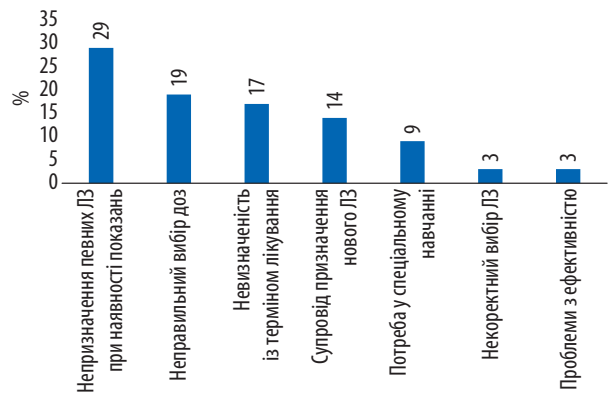
- у склад команди повинні входити лікарі, фармацевти, медсестри, мікробіологи, фахівці з інфекційного контролю та експерти з інформаційних технологій (якість доказів: помірною; сила рекомендації: сильна);
- очолювати команду може лікар-інфекціоніст, у тому числі дитячий, із клінічним та адміністративним досвідом, міждисциплінарними зв'язками після підвищення кваліфікації (якість доказів: помірною; сила рекомендації: сильна);
- фармацевт є основним членом команди, він відіграє важливу роль у досягненні цілей ААП (якість доказів: помірною; сила рекомендації: сильна);
- медсестри, які відіграють важливу роль у лікуванні пацієнтів та спілкуванні з лікарями, теж повинні бути членами команди (якість доказів: низька; сила рекомендації: помірною).

Якою повинна бути роль фармацевта в команді ААП? Він підтримує належне застосування ААП, володіючи спеціальними знаннями в цій сфері, шляхом

- проспективного аудиту зі зворотним зв'язком;
- створення навчальних планів з ААП для медичного персоналу закладу охорони здоров'я;
- розробки матриці та відстеження застосування ААП;
- використання швидких діагностичних тестів;
- участі в розробці протоколів із застосування АМП.

Лідерству фармацевтів у здійсненні ААП сприяють сучасні комп'ютеризовані програми [16] та розвинута методологічна база відповідних послуг. Опубліковано численні звіти за результатами їх практичного застосування (рис. 6) [17].

Рисунок 6 Проблеми, пов'язані з прийомом лікарських засобів (ЛЗ), виявлені клінічними фармацевтами під час повної перевірки призначень [17]



Відаючи належне ролі клінічних фармацевтів у здійсненні ААП за кордоном, маємо проблему із працевлаштуванням цих фахівців у вітчизняних закладах охорони здоров'я. По-перше, фахівців за такою освітньою програмою готують лише декілька українських закладів вищої освіти. По-друге, лікарні не були готові масово їх працевлаштувати. Нарешті, фінансово для таких фахівців було більш виправдано шукати роботу в аптеках.

Згідно з наказом МОЗ України показники ефективності ААП визначаються відділом інфекційного контролю із врахуванням рівня поширеності ІПНМД, АМП та спеціалізації закладу охорони здоров'я щодо найбільш проблемних і добре стандартизованих компонентів застосування АМП, таких, як, наприклад, стафілококова чи ентерококова бактеріємія, ефективність періопераційної антибіотикопрофілактики тощо. Індикаторами результатів також є частота призначень певних АМП; тривалість перебування пацієнтів із інфекційними захворюваннями у відділеннях інтенсивної терапії; частка пацієнтів, у яких виконують мікробіологічний посів на визначення чутливості мікрофлори; тривалість курсу АМП тощо [18]. Одним із широко вживаних інструментів, який використовується для збору інформації про практику призначення антибіотиків, є дослідження локальної частоти призначень (point-prevalence study). Докладніше зупинимося на цьому в наступних статтях.

Висновки

В англійській літературі проблему АМП іноді характеризують ідіомою «дах, що протікає» [19]. Тобто за ясної погоди (коли відповідна загроза не сприймається як масова та невідворотна) здається, що можна обійтися без активних дій. Проте коли йде дощ, ремонт стає неможливим або надто затратним.

Тож попередження економіста лорда Джима О'Ніла (Jim O'Neill) в огляді на замовлення уряду Великобританії, що АМП є однією з найбільших загроз здоров'ю, економіці та безпеці, з якою стикається людство [20], надихнуло розпочати виконання запропонованого плану дій, про що автор із задоволенням доповів на засі-

данні парламентського комітету в червні 2022 р. [21]. Разом з тим щодо деяких організаційних упущень було висловлено жаль та смуток. Йшлося про необхідність додаткового фінансування, що при економічній доступності самих антибіотиків важко довести беззаперечно. Заснований на статистичній екстраполяції висновок Д. О'Ніла про втрату 100,2 трлн дол. США зі світового валового внутрішнього продукту та 100 млн випадків смерті з 2014 до 2050 р. звично піддають сумнівам, а вжиття всіх необхідних заходів відкладають [22].

Але чи маємо ми час на вагання? Глобальний план дій ВООЗ щодо АМР, відповідні накази МОЗ України регламентують невідкладне впровадження програм ААП у кожний заклад охорони здоров'я незалежно від форми власності. Це правильно, оскільки маємо всі ознаки росту небезпеки АМР аж до критичних меж.

Серед проблемних питань — створення організаційних та освітніх передумов для підготовки клінічних фармацевтів; матеріальне та кадрове забезпечення діяльності мікробіологічних лабораторій; формування команд фахівців різного профілю; оптимізація освітнього простору для безперервного розвитку лікарів, які призначають АМП; розробка програм моніторингу впровадження ААП тощо.

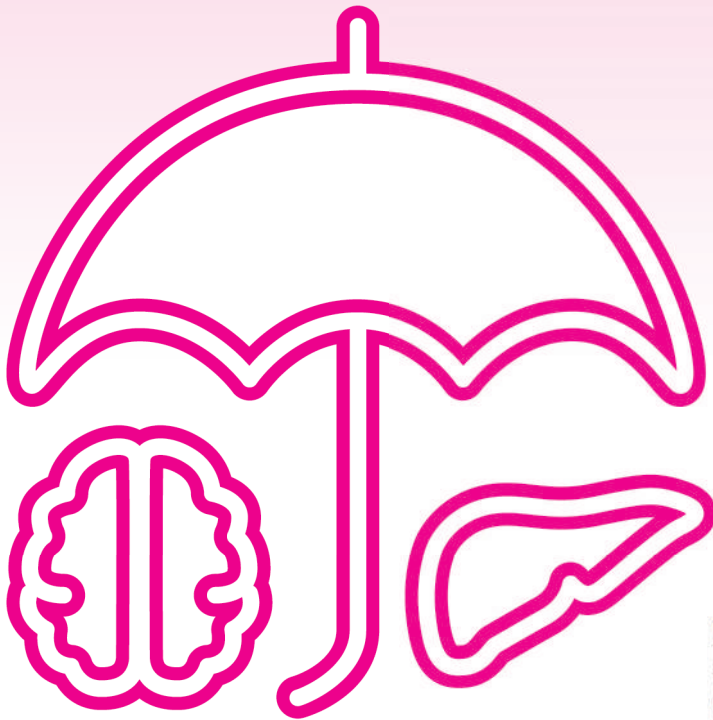
Список використаної літератури

1. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control (2022) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
2. Kalda R., Kiisk E., Köhler K. et al. (2022) EVIPNet evidence brief for policy: tackling antimicrobial resistance in primary health care through promoting the appropriate use of antibiotics in Estonia. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
3. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399(10325): 629–655.
4. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D. et al.; Burden of AMR Collaborative Group (2019) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 19(1): 56–66.
5. Torumkuney D., Bratus E., Yuvko O. et al. (2020) Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016–17 in Ukraine: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J. Antimicrob. Chemother.*, 75 (Suppl. 1): i100–i111.
6. Poku E., Cooper K., Cantrell A. et al. (2023) Systematic review of time lag between antibiotic use and rise of resistant pathogens among hospitalized adults in Europe. *JAC Antimicrob. Resist.*, 5(1): dlad001.
7. Du P., Liu C., Fan S. et al. (2022) The Role of Plasmid and Resistance Gene Acquisition in the Emergence of ST23 Multi-Drug Resistant, Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol. Spectr.*, 10(2): e0192921.
8. Jung N., Tometten L., Draener R. (2023) Choosing Wisely internationally — helpful recommendations for antimicrobial stewardship! *Infection*, Feb 25.
9. Howard P., Pulcini C., Levy Hara G. et al.; ESCMID Study Group for Antimicrobial Policies (ESGAP); ISC Group on Antimicrobial Stewardship (2015) An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.*, 70(4): 1245–1255.
10. World Health Organization (2015) Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva. www.who.int/publications/i/item/9789241509763.
11. World Health Organization (2021) AWaRe Classification. www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification.
12. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report.
13. World Health Organization (2021) Geneva, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit (2019) Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Deresinski S., Holubar M. (2018) Antimicrobial Stewardship: The Fierce Urgency of Now. Lecture at the Medicine Grand Rounds on July 18. med.stanford.edu/bugsanddrugs.html.
16. Yoon Y.K., Kwon K.T., Jeong S.J. et al.; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Health-System Pharmacist (2021) Guidelines on Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Korea. *Infect. Chemother.*, 53(3): 617–659.
17. Kim H.-S., Kim S.-Y., Lee E. et al. (2018) Implementation and expectation of pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Korea (Korean). *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm.*, 35: 30–38.
18. MacTavish P., Quasim T., Shaw M. et al. (2019) Impact of a pharmacist intervention at an intensive care rehabilitation clinic. *BMJ Open Qual.*, 8(3): e000580.
19. Suzuki A., Maeda M., Yokoe T. et al. (2021) Impact of the multidisciplinary antimicrobial stewardship team intervention focusing on carbapenem de-escalation: A single-centre and interrupted time series analysis. *Int. J. Clin. Pract.*, 75(3): e13693.
20. O'Neill J. (2014) Antimicrobial Resistance Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*, 20: 1–16.
21. The Pharmaceutical Journal, P.J. (2023) 310(7970): DOI: 10.1211/PJ.2023.1.174608.
22. Wise J. (2022) UK must focus on diagnostics needed to cut antimicrobial resistance, says review chair. *BMJ*. Jun 23; 377: o1551. doi: 10.1136/bmj.o1551.

Гепта-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., Synober 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 ЖАРІНОВА В.Ю., ІГРУНОВА К.М., БОДРЕЦЬКА Л.А., ЧИЖОВА В.П., САМОЦЬ І.А., БУТИНЕЦЬ Ж.С., ГАЛЕЦЬКИЙ А.Ю., БЕНКОВСЬКАЯ 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 КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ. **Склад:** ампл.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспартату 5 г; **сахе:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспартату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 06. **Показання до застосування:** ампл.: 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. **Спосіб застосування та дози.** Ампл.: застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай дозу становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепта-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. **Сахе:** вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній

кількості рідини (склянци води, чаю або соку). Розчин приймати всередині, 2–3 рази на добу. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспартат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється у навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбоаміотрансферази та карбоаміофосфатсинтети, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навіоловенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилат містяться у навіоловенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки знижується на 20% порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патолофізіологічно не тільки не токсична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують синтез сечо-

вини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц, зазвичай, добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспартату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці крові вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** ампл.: за рецептом; сахе: без рецепта. Р.П. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмБХ і Ко. KgaA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.**

Амоній та хронічні захворювання печінки — нерозривний тандем

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Хронічні хвороби печінки посідають одне з провідних місць серед захворювань органів травлення, перебіг яких на початкових стадіях у більшості випадків є субклінічним, що призводить до пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою та, як наслідок, прогресування захворювання до розвитку цирозу печінки. Ключовими клітинами печінки, які відповідають за відкладення позаклітинного матриксу у відповідь на гепатоцелюлярне пошкодження, є зірчасті клітини, дія яких, за даними досліджень *in vivo* та *in vitro*, активується під впливом амонію. Згідно з інформацією, отриманою з літературних джерел, при хронічних захворюваннях печінки виведення амонію знижується внаслідок порушення реалізації орнітинового циклу синтезу сечовини (головного шляху детоксикації амонію), а видалення амонію м'язами збільшується. Окремі автори наводять дані про те, що при знешкодженні надмірної концентрації амонію функція зірчастих клітин може відновлюватися, що свідчить про зворотність процесу. Відомим лікарським засобом, який запобігає гіперамоніємії шляхом збільшення синтезу сечовини, що свідчить про можливість його застосування у лікуванні осіб із хронічними захворюваннями печінки, є оригінальний L-орнітин-L-аспартат. Попри те, що цей препарат уже добре себе зарекомендував у лікуванні пацієнтів із цирозом печінки, печінковою енцефалопатією та печінковою недостатністю, сьогодні активно вивчають його вплив на перебіг НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, L-орнітин L-аспартат.

Вступ

Актуальною проблемою сучасної гастроентерології є хронічні хвороби печінки (ХХП), які посідають одне з провідних місць серед захворювань органів травлення та є причиною погіршення якості життя пацієнтів. У більшості хворих початок ХХП є безсимптомним, що не завжди дає можливість клініцистам вчасно діагностувати хворобу та призначити комплексну медикаментозну терапію. Це призводить до прогресування захворювання та розвитку цирозу печінки. Причинами розвитку ХХП є певний ряд етіологічних факторів, таких як вірусне ураження печінки (віруси гепатиту В та С), зловживання алкоголем, токсична дія ліків, наявність ожиріння, цукрового діабету 2-го типу чи дисліпідемії [1].

Однією з найпоширеніших ХХП є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), поняття якої включає стеатоз, що характеризується наявністю ознак жирової дистрофії печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який супроводжується вираженою запальною інфільтрацією стромі та паренхіми печінки на фоні жирової інфільтрації гепатоцитів, стеатофіброз без порушення часточкової структури з розвитком фіброзу портальної стромі, який може в кінцевому підсумку прогресувати до стеатогенного цирозу печінки [2, 3]. Останніми роками НАЖХП розглядають як компонент метаболічного синдрому, розвиток якої пов'язаний з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією [4]. У літературі раніше зустрічалися дані про те, що при прогресуванні НАЖХП відмічали зростання рівня амінотрансфераз у сироватці крові або появу клінічних ознак захворювання печінки. Проте останнім часом зростає кількість доказів того, що у частки пацієнтів з метаболічним синдромом і печінковими проблемами в межах норми може відмічатися так званий тихий повільно прогресуючий перебіг НАЖХП, пов'язаної з жировою дистрофією печінки, яку можливо підтвердити гіс-

тологічно. Ці дані свідчать про те, що печінка — «мовчазний орган», оскільки НАЖХП може прогресувати без змін рівня печінкових ферментів, що може призводити до пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою [4].

Патогенез розвитку та прогресування НАЖХП

Патогенез розвитку НАЖХП є багатофакторним, який сьогодні продовжує активно вивчатися провідними науковцями світу, що у майбутньому зможе відкрити нові перспективні патофізіологічні шляхи його лікування.

В основі сучасної концепції патогенезу НАЖХП лежить теорія множинних факторів (наявності резистентності до інсуліну, центрального ожиріння, факторів навколишнього середовища, порушень харчування та зміни кишкової мікробіоти, генетичних та епігенетичних факторів), які діють паралельно та синергічно в осіб з генетичною схильністю. Однією з найпоширеніших причин розвитку НАЖХП є високий рівень вісцерального жиру, який має здатність продукувати велику кількість гуморальних факторів, що впливають на накопичення жиру в гепатоцитах [5]. Жирова тканина має здатність секретувати велику кількість прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6), які пригнічують продукцію адипонектину, що знижує активність ферментів, які беруть участь у синтезі жирних кислот, що може бути однією з причин наявного взаємозв'язку між НАЖХП та ожирінням [6]. Вагомим фактором, який впливає на розвиток НАЖХП, є вживання великої кількості їжі з високим вмістом насичених жирів та холестерину та низьким вмістом поліненасичених жирних кислот [7]. Окрему увагу у визначенні причин розвитку НАЖХП слід приділити й вивченню генетичної схильності до захворювання, оскільки сьогодні науковці чітко виділяють наявність взаємозв'язку між окремими генами та розвитком стеатозу печінки [8].

Під впливом множинних факторів на фоні наявного ожиріння відзначається активація ліполізу, що призводить до надмірного надходження вільних жирних кислот у печінку та зумовлює посилене накопичення жиру в гепатоцитах з розвитком стеатозу печінки. Підвищене надходження вільних жирних кислот у клітини печінки характеризується утворенням активних форм кисню, активацією оксидативного стресу та розвитком гепатоцелюлярної дисфункції з наступним пошкодженням гепатоцитів, що в результаті призводить до загибелі клітин печінки шляхом апоптозу або некрозу. У відповідь на пошкодження гепатоцитів відзначається активація процесу фіброгенезу печінки шляхом відкладання білків позаклітинного матриксу високої щільності, які спотворюють архітектуру печінки та утворюють регенеративні вузлики. У розвитку фіброзу печінки важливе значення належить адипокінам, зокрема підвищенню рівня лептину та зниженню — адипонектину. Іншими факторами, які можуть спричинити фіброз при НАЖХП/НАСГ, є накопичення вільного холестерину в результаті збільшення його надходження з їжею та порушення клітинного гомеостазу холестерину в гепатоцитах. Відомі й дані про те, що прогресування НАЖХП/НАСГ пов'язано з розвитком дисбактеріозу, а саме збільшенням кількості грамнегативних бактерій протеобактерій та зменшенням співвідношення *Bacteroidetes* та *Firmicutes* [9].

Роль амонію в патогенезі НАЖХП

Основним типом клітин, який відповідає за відкладення позаклітинного матриксу, є зірчасті клітини печінки, дія яких активується при вираженому гепатоцелюлярному пошкодженні, тому вони є ключовими клітинами в розвитку фіброзу, портальної гіпертензії та раку печінки. Ураження печінки супроводжується порушенням синтезу сечовини, що забезпечує знешкодження токсичного амонію, накопичення якого може призводити до розвитку печінкової енцефалопатії. Нові дані свідчать про зв'язок між НАСГ, зниженням експресії генів і функцією ферментів циклу сечовини, що призводить до гіперамоніємії та розвитку фіброзу. Механізм, ймовірно, пов'язаний з тим, що при накопиченні тригліцеридів у гепатоцитах розвивається стеатоз, який впливає на процес синтезу сечовини шляхом зниження експресії гена ферменту циклу сечовини, що призводить до зниження уреазного та подальшої гіперамоніємії [10]. В одному з досліджень продемонстровано, що патологічні концентрації амонію (50–300 мкм) впливають на роботу та структуру зірчастих клітин печінки, порушують внутрішньоклітинну гомеодинаміку, збільшують вираженість портальної гіпертензії та розвиток фіброзу печінки. При знешкодженні надмірної концентрації амонію функція зірчастих клітин може відновлюватися до нормального стану, що свідчить про зворотність процесу [11]. Підтвердженням цих даних слугує клінічне дослідження, в якому накопичення амонію в печінці виявлено у пацієнтів з НАЖХП або НАСГ. При цьому встановлено, що вміст амонію за результатами гістологічного фарбування тканини печінки добре корелював з тяжкістю НАЖХП. Однак, на думку авторів, необхідні подальші дослідження, щоб остаточно визначити роль накопичення амонію в прогресуванні жирової дистрофії печінки до НАСГ і цирозу [12]. Окремі дані також свідчать про те, що патологічні рівні амонію можуть викликати набряк клітин в астроцитах головного мозку, що є центральним патогенетичним механізмом розвитку печінкової енцефалопатії [10].

Тобто НАСГ призводить до зворотного зниження експресії та функції ферментів циклу сечовини, що зумов-

лює гіперамоніємію, яка спричиняє розвиток морфологічних змін зірчастих клітин печінки з подальшою активацією їх профіброзного та прозапального потенціалу в контексті НАСГ. Отже, знешкодження амонію може бути однією з терапевтичних мішеней у лікуванні НАСГ.

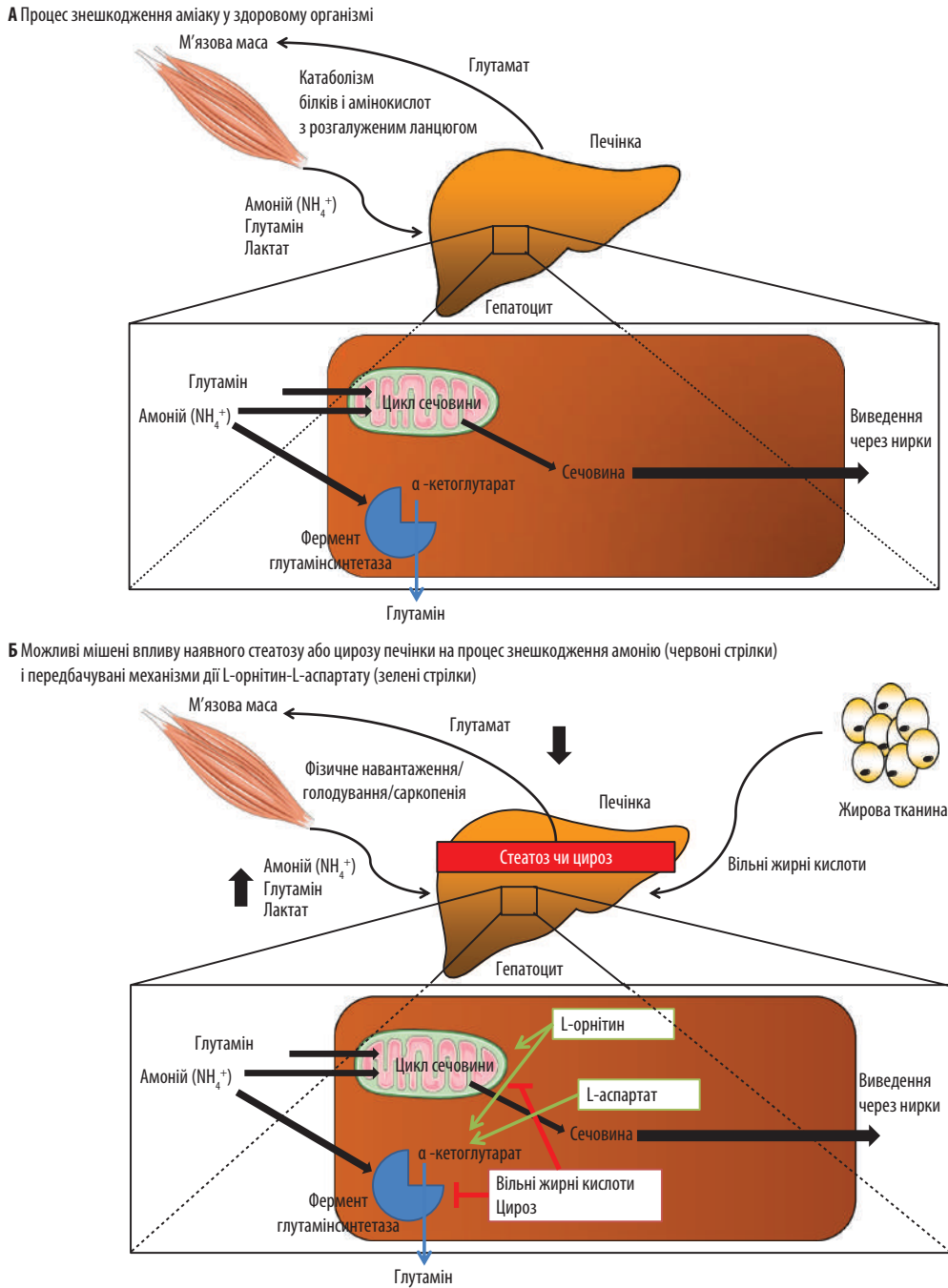
Обґрунтування консервативних методів лікування НАЖХП та патогенетичного застосування L-орнітин-L-аспартату

При застосуванні консервативних методів лікування захворювання, які включають дієтотерапію та виконання регулярних фізичних навантажень, відмічається їх позитивний вплив на перебіг захворювання, що дозволяє зменшити вираженість метаболічних порушень (інсулінорезистентності, дисліпідемії), які характерні для цих пацієнтів. Відомі наукові дані про те, що дотримання низькокалорійної дієти сприяє зменшенню маси тіла, покращанню ліпідного профілю, нормалізації печінкових ферментів, зменшенню вираженості стеатозу та ознак запалення в печінці за результатами біопсії [7]. При виконанні аеробних фізичних навантажень також виявляють зниження вмісту жиру в печінці, що, на думку авторів, пов'язано з тим, що під впливом фізичних навантажень відмічається збільшення кількості мітохондрій скелетних м'язів волокон I типу, які відіграють важливу роль у процесі окиснення жирних кислот та окиснювальному фосфорилуванні [13].

Однак порушення функції печінки у пацієнтів із НАЖХП/НАСГ супроводжується зміною процесу катаболізму та детоксикації амонію в гепатоцитах, що призводить до гіперамоніємії, вираженість якої зростає з розвитком печінкової недостатності. Згідно з даними F. De Chiara та співавторів (2020) зниження рівня амонію запобігає прогресуванню фіброзу печінки та забезпечує потенційне лікування НАЖХП [14]. Тому у цьому випадку доцільно було б призначити лікарський засіб, дія якого спрямована на знешкодження аміаку. Одним із таких препаратів на фармацевтичному ринку України є оригінальний L-орнітин-L-аспарат (**Гепта-Мерц** фармацевтичної компанії «Асіно»). Основним показанням до призначення лікарського засобу є наявність у хворих цирозу печінки з латентною або вираженою печінковою енцефалопатією. З одного боку, механізм знешкодження аміаку при застосуванні оригінального L-орнітин-L-аспартату полягає в посиленні синтезу сечовини, з іншого — у підвищенні синтезу глутаміну за участю ферменту глутамінсинтетази (рисунк). Крім того, L-орнітин шляхом відновлення глутатіону може посилити антиоксидантний захист організму, а отриманий з L-аспартату оксид азоту може сприяти покращанню внутрішньопечінкового кровотоку. Як L-орнітин, так і L-аспарат, можуть поповнювати запаси α -кетоглутарату, необхідного для процесу знешкодження амонію в печінці [15]. Тобто застосування L-орнітин-L-аспартату шляхом зниження рівня амонію у крові призводить до деактивації зірчастих клітин печінки, зниження їх контрактильності, підвищення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що в цілому гальмує розвиток фіброзу печінки [12].

При вивченні ефективності L-орнітин-L-аспартату у хворих на ХХП (цироз печінки, стеатогепатоз, хронічний гепатит) встановлено, що застосування препарату супроводжувалося вираженим зниженням сироваткових рівнів аспаратамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) (показників печінкового цитолізу). Вод-

Рисунок Процес знешкодження аміаку в печінці та можливі мішені впливу L-орнітин-L-аспартату при НАЖХП



ночас у пацієнтів з ХХП (цироз печінки, стеатогепатоз, хронічний гепатит) спостерігали зменшення вираженості клінічних ознак печінкової енцефалопатії та втоми [16]. В іншому багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні за участю 72 хворих застосування L-орнітин-L-аспартату перорально протягом 12 тиж привело до значного зниження рівня АлАТ і тригліцеридів [17]. Схожі результати щодо впливу L-орнітину-L-аспартату на зниження активності печінкових ферментів та тригліцеридів разом зі значним покращенням результатів оцінки співвідношення даних комп'ютерної томографії печінки/селезінки при НАЖХП різної етіології спостерігали у дослідженні R.F. Butterworth, A. Canbay (2018) [15]. Проте зміни рівня печінкових ферментів не завжди відображають прогресування НАЖХП, тому необхідні подальші дослідження

в напрямку вивчення L-орнітин-L-аспартату у цієї групи пацієнтів. У нещодавньому дослідженні за участю 78 пацієнтів із НАСГ застосування L-орнітин-L-аспартату сприяло покращенню мікроциркуляції печінки за наявності фіброзу F₀-F₁ стадій, підтвердженого за допомогою транзиторної еластографії [18]. Сприятливий ефект L-орнітин-L-аспартату на перебіг НАЖХП різної етіології підтвердила робота R.W. Butterworth, A. Canbay (2018) [15], у якій зазначено, що 12-тижневе застосування препарату сприяло зниженню рівня АСАТ на 46,6%, АлАТ — на 40,57% та ГГТП — на 60,82% при порівнянні з вихідними показниками, що свідчить про зменшення вираженості цитолізу у хворих, які отримували лікарський засіб (таблиця).

Отже, оригінальний препарат Гепа-мерц є потужним гепатопротектором та детоксикантом, який стрімко зни-

Таблиця Вплив L-орнітин-L-аспартату (форма для перорального застосування) на ферменти печінки у 463 пацієнтів із жировою дистрофією печінки

Показник	АсАТ	АлАТ	ГГТП
Початок терапії L-орнітин-L-аспартатом*	48,1±53,7	52,6±44,7	155,4±236,7
Закінчення терапії L-орнітин-L-аспартатом	25,7±16,1	39,2±36,5	60,9±56,3
Різниця, %	-46,60	-40,57	-60,82

*9 г на добу протягом 60 днів, препарат Гепа-Мерц.

жує показники цитолізу гепатоцитів та сприяє знешкодженню та виведенню з організму токсичного амонію у хворих на хронічні захворювання печінки.

UA-HEME-PUB-032023-036

Список використаної літератури

- Харченко Н.В. (2016) Хронічні захворювання печінки: гепатопротекторна фармакотерапія в умовах реальної клінічної практики. Сучасна гастроентерологія, 6: 70–75.
- Величко В.І., Колотвіна Л.І., Гур'єв А.М. та ін. (2014) Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. Медицина транспорту України, 1: 79–82.
- Lombardo Y.B., Hein G., Chicco A. (2007) Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity. Lipids, 42: 427–437.
- Sorrentino P., Tarantino G., Conca P. et al. (2004) Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical-histological study. J. Hepatol., 41(5): 751–757. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.07.010.
- Perseghin G., Bonfanti R., Magni S. et al. (2006) Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 291: 697–703.
- Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. (2006) Inflammation and insulin resistance. J. Clin. Invest., 116: 1793–1801.
- Sreenivasa B.C., Alexander G., Kalyani B. et al. (2006) Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J. Gastroenterol. Hepatol., 21: 191–198.
- Stefan N., Machicao F., Staiger H. et al. (2005) Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat. Diabetologia, 48: 2282–2291.
- Arab J.P., Arrese M., Trauner M. (2018) Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 13: 321–350.
- Thomsen K.L., De Chiara F., Rombouts K. et al. (2018) Ammonia: A novel target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Med. Hypotheses, 113: 91–97. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.02.010.
- Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. (2016) Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. J. Hepatol., 64: 823–833.

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 кореспонденції:

Неміш Ірина Любомирівна
 58003, Чернівці, 2-й пров. Герцена, 2/34
 E-mail: iranemish@ukr.net

- 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.
- Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A. (2008) Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. World J. Gastroenterol., 14: 193–199.
- De Chiara F., Thomsen K.L., Habtesion A. et al. (2020) Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology, 71(3): 874–892. DOI: 10.1002/hep.30890.
- Butterworth R.F., Canbay A. (2018) Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. Dig. Dis. Basel. Switz., 17: 1–6.
- Grüngreiff K., Lambert-Baumann J. (2001) Efficacy of L-ornithine-L-aspartate-granules in chronic liver diseases. Medizinische Welt-stuttgart, 52(7): 219–226.
- Tian L., Lu L., Tang C. et al. (2013) Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin. J. Hepatol., 21: 528–532.
- Ermolova T., Ermolov S. (2018) Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine-L-aspartate at the chronic liver diseases patients. J. Hepatol., 68: 585–586.

Ammonium and chronic liver diseases — the inseparable tandem

I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. Chronic liver diseases occupy one of the leading places among digestive diseases, the course of which in most cases in the initial stages is subclinical, which leads to late coming patients to hospitals and, as a result, the disease progression and the development of liver cirrhosis. The key cells of the liver responsible for the extracellular matrix deposition in response to hepatocellular damage are hepatic stellate cells. According to *in vivo* and *in vitro* studies the action of them is activated under the ammonium influence. According to the literature data, in chronic liver diseases, ammonium excretion decreases due to the implementation of the ornithine cycle of urea synthesis (the main path of ammonium detoxification), and the removal of ammonium by muscles increases. Some authors provide data that removing excess ammonium concentration can restore the function of hepatic stellate cells, which indicates the reversibility of the process. A well-known drug that effectively reduces the level of toxic ammonium is original L-ornithine L-aspartate, which prevents hyperammonemia by increasing the synthesis of urea, which indicates the possibility of using the drug in the treatment of chronic liver diseases. Although this drug has already proven himself well in the treatment of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and liver failure, today its effect on the course of non-alcoholic fatty liver disease is being actively studied.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, 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
 58003, Chernivtsi, 2-nd Herzen's lane, 2/34
 E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 21.02.2023
 Прийнято до друку/Accepted: 23.02.2023

Флурбіпрофен в оптимальній ефективній дозі в якості першої лінії лікування гострих запальних захворювань ротоглотки

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Гострий біль у горлі є однією з найпоширеніших причин застосування антибіотиків у всьому світі, хоча більшість випадків мають вірусну природу. До того ж, незважаючи на етіологічний чинник, першочергове значення в патогенезі має запалення, яке в більшості неускладнених випадків можна ефективно лікувати. Тож наскільки укорінена в міжнародних клінічних рекомендаціях та настановах тактика ведення хворих із диференційованим, у тому числі відтермінованим призначенням антибіотиків? Та чому так важлива багаторазово вивірена доза змішаного інгібітора циклооксигенази-1 і -2 флурбіпрофену — препарат, який можна приймати, коли антибіотики не показані, їх прийом відтерміновано або вже здійснюється?

Всесвітній систематичний огляд, виконаний нещодавно для порівняння діагностичної та терапевтичної тактики між країнами та регіонами, виявив значні розбіжності між рекомендаціями [1]. Зазначено, що вони часто не адаптовані до фактичної місцевої захворюваності тонзилофарингітом, викликаним β-гемолітичним стрептококом групи А (СГА), та не містять порад щодо симптоматичного лікування. «Ці проблеми викликають клінічне занепокоєння, оскільки можуть спричинити непотрібні страждання пацієнтів і неефективне застосування антибіотиків», — підкреслили автори.

Актуальність проблеми в Європейському регіоні загострилася цієї осені, коли у ряді країн відмічали незвичайну сезонну картину інфекцій, спричинених СГА. Сплеск захворюваності, що розпочався із відновлення освітнього процесу, пов'язують із попереднім 2-річним періодом низької циркуляції респіраторних патогенів під час пандемії COVID-19 [2, 3]. У таких умовах оновлення рекомендацій із уточненням місцевого поширення тонзилофарингітів, викликаних СГА, частоти ускладнень та ефективності відтермінованого призначення антибіотиків є кінце необхідним. Тож які основні принципи призначення антибіотикотерапії та симптоматичного лікування пропонують сучасні клінічні настанови та систематичні огляди? Як убезпечитися від надмірного застосування антибактеріальних засобів, попередити ускладнення та полегшити стан хворого?

Збудник є, але причина — не в ньому?

Гострий біль у горлі — лише симптом, що може бути пов'язаний, зокрема, з неінфекційними факторами. Натомість патогенна мікрофлора може виявлятися на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів і за відсутності симптомів, тож диференційна діагностика важлива в кожному випадку.

Гострий біль у горлі викликається запальним процесом у глотці, мигдаликах або носоглотці. Переважно він викликаний інфекцією — бактеріальною або вірусною. Протягом року, зазвичай у холодні місяці, дорослі переносять у середньому 2–4, діти — 6–8 інфекцій верхніх дихальних шляхів [4]. Інші, менш поширені, причини включають алергію, травму, онкопатологію, гастроєзофагеальний рефлюкс, вплив деяких токсинів. При цьому у близько 50–80% випадків виявляють вірусне походження з широкою представленістю різних збудників в якості етіологічних факторів [5].

Чи можна впевнено розрізнити викликані різними збудниками гострі інфекції дихальних шляхів лише за клінічними ознаками? Нещодавно проведене проспективне порівняльне дослідження та систематичний огляд дозволили стверджувати, що ні. Достовірно ані виключити, ані підтвердити будь-який конкретний інфекційний чинник неможливо [6]. Можна лише орієнтовно робити деякі припущення за набором неспецифічних ознак. Тож яку переважну тропність до тих чи інших відділів дихальних шляхів мають найбільш поширені респіраторні віруси? Так, слизову оболонку глотки найчастіше уражують риновіруси, віруси грипу, парагрипу, аденовіруси та коронавіруси (рисунки). Менш поширеними збудниками є віруси герпесу, Епштейна — Барр, імунodefіциту людини і Коксакі. Більш тяжкі випадки, як правило, мають бактеріальну природу і можуть розвинутиися після початкової вірусної інфекції [7].

Найпоширенішою бактеріальною інфекцією є СГА, що зумовлює 5–36% випадків гострого тонзилофарингіту. Інші бактеріальні чинники включають стрептококи груп В і С, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Candida*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum* і *Corynebacterium diphtheriae* [8].

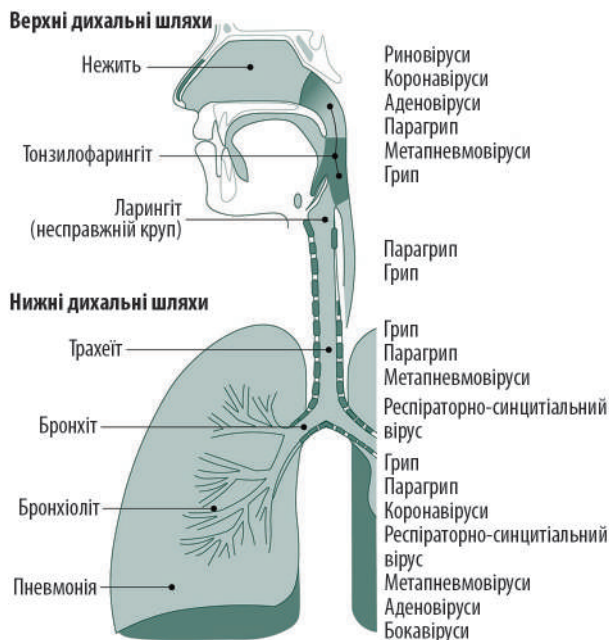
Німецьке дослідження, проведене у 2018 р. за участю 61 практики первинної медичної допомоги, виявило СГА лише у 15% пацієнтів із болем у горлі [9].

Рекомендації щодо антибактеріальної терапії

Бактерії та віруси можуть зумовлювати пряму інвазію слизової оболонки глотки, що призводить до надмірної секреції та набряку. Деякі віруси, такі як риновірус, можуть викликати вторинне подразнення через ринорею. При цьому більшість випадків тонзилофарингіту у дорослих і дітей, особливо з вірусними інфекціями, минають самостійно, але потребують системного та/або місцевого симптоматичного лікування болю, запалення та лихоманки [10]. Тож симптоматичне лікування є терапією першої лінії, а застосування антибіотиків краще уникати або відкласти.

Дійсно, розвиток бактеріальної суперінфекції (середній отит, перитонзиллярний абсцес, синусит, бактеріальні інфекції шкіри) виявляють у <1,4% випадків гострого тонзилофарингіту [8]. Ускладнення у вигляді гострої ревматичної лихоманки

Рисунок Схема респіраторного тракту з поділом на основні відділи та прикладами найпоширеніших збудників вірусної природи [7]



ки або гострого гломерулонефриту в розвинених країнах відмічають вкрай рідко. Проте страх перед цими ускладненнями або бажання полегшити біль чи піти назустріч пацієнтам нерідко спонукають лікарів призначати антибіотики [4].

Кількість пацієнтів, яким потрібно призначити антибіотик (number needed to treat), щоб уникнути розвитку одного випадку ускладнень бактеріальної природи, співставна для негайного (193) та відкладеного призначення (174) [11].

Аналіз настанов та рекомендацій дав змогу виділити три групи лікувально-діагностичної тактики, зазначивши країни та регіони, де їх застосовують [1]:

- 1) клінічні критерії, що базуються на шкалі Centor або подібній (табл. 1) (Великобританія, Мексика);
- 2) інші клінічні критерії (країни Африки);
- 3) лабораторні тести за наявності показань на основі шкали Centor або подібної (країни Європи, Північна Америка).

В якості винятку наведено нідерландську настанову, згідно з якою розрізнення вірусного та бактеріального гострого фарингіту зазвичай є нерелевантним, враховуючи низьку захворюваність на СГА в Нідерландах [12].

Згідно з Кокранівським метааналізом антибіотики скорочують тривалість симптомів у середньому лише на 16 год [13].

Таким чином, основною метою лікування антибіотиками у пацієнтів віком ≥ 3 років із гострим болем у горлі є скорочення тривалості захворювання, а не запобігання розвитку ускладнень [8].

Відтерміноване призначення та вибір препарату

Антибіотикотерапію зазвичай не призначають при кількості балів < 3 . Починаючи з 3 балів, рекомендується принцип відстроченого призначення, тоді як негайний прийом антибі-

отиків слід пропонувати лише після набрання 4 балів. Відстрочене призначення означає випускання рецепта, який пацієнт може отримати, лише якщо вираженість симптомів збільшується або не зменшується через 3–5 днів. У контрольованих дослідженнях використано лише близько $\frac{1}{3}$ таких рецептів, що значно знизило застосування антибіотиків, не викликаючи додаткових ускладнень [14, 15]. До того ж згідно з результатами Кокранівського огляду задоволеність пацієнтів вище при відкладеному призначенні, ніж за його відсутності [15].

Варіантами лікування першої лінії завжди є препарати пеніцилінового ряду. Макроліди або цефалоспорини зазвичай рекомендують як антибіотики другого ряду, наприклад, при алергії на пеніцилін [1]. Тривалість застосування — 5, максимум 7 днів. Якщо необхідно проводити лікування антибіотиками шляхом відтермінованого або негайного призначення, у Німеччині, наприклад, рекомендують наступні (доказова сила A, Ia) (табл. 2).

Лікування болю в горлі незалежно від причини

Доступність швидкого та ефективного симптоматичного лікування є важливим фактором для задоволення очікувань пацієнтів та уникнення непотрібного застосування антибіотиків [16]. Місцеві анестетики можуть бути ефективними щодо болю, хоча й на короткий термін, але з патофізіологічної точки зору знеболювальний ефект краще поєднати із протизапальним. Тому лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) може запропонувати швидке та тривале полегшення болю [17, 18]. При цьому форми для місцевого застосування, такі як льодяники та спреї, полегшують цілеспрямоване застосування активного інгредієнта в горлі, забезпечуючи його всмоктування безпосередньо

Таблиця 1 Шкали, які найчастіше застосовують для оцінки вірогідності бактеріальної природи тонзилофарингіту (із додаванням по 1 балу на кожний пункт) [8]

FeverPAIN (вік ≥ 3 роки)	Centor (вік ≥ 15 років)	Mclsaac (вік ≥ 3 роки)
Підвищення температури тіла в попередні 24 год	Тонзиллярний ексудат	Тонзиллярний ексудат
Тонзиллярний ексудат	Шийна лімфаденопатія	Шийна лімфаденопатія
Симптоми, що потребували звернення до лікаря протягом минулих 3 днів	Підвищення температури тіла	Підвищення температури тіла $> 38^\circ\text{C}$ в анамнезі
Виражені почервоNINGНЯ та набряк мигдаликів	$> 38^\circ\text{C}$ в анамнезі	Відсутність кашлю
Відсутність кашлю та нежитю	Відсутність кашлю	Вік пацієнта < 15 років: +1 бал Вік пацієнта > 45 років: -1 бал

Кількість балів для визначення ризику ураження СГА: 0–2 — низький, 3 — помірний, 4–5 — високий.

Таблиця 2 Рекомендації щодо відтермінованої або негайної антибактеріальної терапії [8]

Препарат	Підлітки (> 15 років) і дорослі	Діти (3–15 років)
Пеніцилін V	0,8–1,0 млн МО перорально 3 рази на добу протягом 5–7 днів	0,05–0,1 млн МО/кг маси тіла на добу, розділений на 3 пероральні дози протягом 5–7 днів
Кларитроміцин	По 250–500 мг перорально 2 рази на добу протягом 5 днів	15 мг/кг маси тіла на добу, розділений на 2 пероральні дози протягом 5 днів

там, де це необхідно [19]. Це дозволяє вводити нижчу дозу, ніж при системному лікуванні, знижуючи потенціал для розвитку побічних ефектів [20].

Флурбіпрофен — НПЗП, розроблений для місцевого застосування в низькій дозі та доступний у формі льодяників та спрею. Він чинить знеболювальну, жарознижувальну та протизапальну дію, що пояснюється здатністю активного інгредієнта пригнічувати синтез простагландинів. Лікарський засіб найчастіше застосовують у дозі 8,75 мг, на основі результатів дослідження діапазону доз, яке продемонструвало лінійний зв'язок доза — відповідь для ефективності та побічних реакцій у дозах 5,0–12,5 мг [21].

Застосування флурбіпрофену для лікування тонзиліфарингіту вірусного, бактеріального чи невідомого походження вивчене у великій кількості рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень [22]. Зокрема, плацебо-контрольоване дослідження за участю 505 пацієнтів показало, що одноразове застосування трьох розпилень флурбіпрофену у формі спрею значно зменшило вираженість болю в горлі, утруднення ковтання та набряк у горлі порівняно з плацебо [23]. Препарат також був ефективним у полегшенні болю в горлі та охриплості після оперативних втручань [24].

Більше 10 досліджень представляють дані щодо ефективності флурбіпрофену у зменшенні утрудненого ковтання — поширеного симптому, пов'язаного із запаленням горла. Статистично значуще покращання ковтання порівняно з плацебо відмічали через 5 хв після однократного застосування спрею флурбіпрофену протягом 6 год [25]. Ефективність флурбіпрофену щодо зменшення утрудненого ковтання також продемонстровано при повторному дозуванні. Порівняно з плацебо воно зменшувалося на 99,6% сильніше ($p < 0,01$), а при відносно серйозному утрудненні ковтання — $>77,5$ мм за шкалою DSS (Difficulty Swallowing Scale) — навіть на 105,4% більше порівняно з плацебо [26]. Крім того, повідомляли про статистично значуще поліпшення ковтання протягом більш тривалого періоду лікування (до 7 днів) [22].

Відчуття набряку горла ефективно та швидко зменшується після одноразової дози флурбіпрофену (починається у середньому через 30 хв і триває до 6 год після прийому дози), а також після багаторазового введення протягом 1–7 днів [22]. Важливо, що при багаторазовому прийомі флурбіпрофену у формі льодяників виявляли більш значне порівняно з учасниками загалом зменшення вираженості (148,6 проти 69,3%) у пацієнтів із відносно серйозними симптомами (вихідна оцінка за шкалою Swollen Throat Scale (SwotS) $>81,5$ мм) [26].

Для флурбіпрофену характерний швидкий початок дії щодо полегшення болю в горлі та пов'язаних із ним симптомів. При цьому власне фармакологічний ефект настає через 11–12 хв, а середній час до «суттєвого полегшення болю» становить 43 хв (95% довірчий інтервал (ДІ) 36,4–49,4 хв) (достовірно відрізняється від такого у пацієнтів, які отримували плацебо; $p = 0,01$) [27]. Дещо пізніше максимальний ефект настає у пацієнтів із сильнішим болем: середній час до «значущого» полегшення у відповідній підгрупі — 47 хв (95% ДІ 35,4–78,1 хв), середній час до «першого відчутного» полегшення — 16 хв (95% ДІ 7,3–25,2 хв), $p = 0,01$ і $p = 0,04$ відповідно.

Розвитку анальгезії, яку можна віднести до активного інгредієнта льодяника, передую настання обволікаючого ефекту солодкої основи льодяника, що забезпечує негайне, але короткочасне полегшення в результаті збільшення слиновиділення та змащування слизової оболонки. Так, коли спостереження почали відразу після прийому дози, через 1 хв після прийому препарату у формі спрею або льодяника щонайменше 90% пацієнтів відчули принаймні «легке» по-

легшення болю в горлі (за шкалою Sore Throat Pain Intensity Scale — STPIS), а 55–59% пацієнтів повідомили про «щонайменше помірне полегшення» [28]. Дослідження також продемонстрували ранній початок полегшення утрудненого ковтання та відчуття набрякості горла [22]. Статистично значуще порівняно з плацебо його вираженість зменшувалася вже через 5 хв після застосування спрею та 10 хв — льодяників ($p < 0,05$) [25, 26].

Дія флурбіпрофену триває протягом 2–3 год [17, 18]. У пацієнтів із відносно сильним болем кількаразове застосування препарату протягом доби (до 5 льодяників) забезпечило достовірно більш значне зменшення (136%) вираженості болю, утрудненого ковтання та набряку горла, ніж застосування плацебо ($p < 0,01$; 95% ДІ 84,7–455,1) [26].

Інші неприємні симптоми (головний біль, втрата апетиту, відчуття тиску або біль у пазухах носа, кашель, стиснення в грудях, болісність лімфовузлів тощо), що часто відмічають при гострих респіраторних захворюваннях, також статистично значуще полегшуються через 3 год після прийому дози флурбіпрофену для розсмоктування ($p < 0,05$) [29].

До того ж ефективність флурбіпрофену при тонзиліфарингіті, викликаному СГА, подібна до такої при нестептококовому генезі. Так, значне зменшення вираженості болю після однієї дози флурбіпрофену порівняно з плацебо відмічали в середньому протягом до 4 год ($p < 0,01$) у всіх учасників та 3 год — з підтвердженою інфекцією стрептококами А/С ($p < 0,05$) [30]. Також не виявлено суттєвих відмінностей щодо інших симптомів.

Пацієнти, які приймали флурбіпрофен, оцінили лікування як «добре», «дуже добре» або «відмінно» за допомогою шкали GLOBAL порівняно з плацебо після одноразового або багаторазового прийому доз [22]. Флурбіпрофен добре переноситься незалежно від лікарської форми [22]. У більшості досліджень частота побічних реакцій, що виникають під час лікування, була подібною між групами лікування флурбіпрофеном і плацебо. Окрім спотворення смаку, побічні дії, пов'язані з лікуванням, найчастіше були пов'язані з травною системою (нудота, диспепсія, діарея, біль/дискомфорт у животі) або нервовою системою (сухість у роті, парестезія, подразнення горла).

Враховуючи доведену ефективність у забезпеченні швидкого та тривалого полегшення болю в горлі, особливо в перші кілька днів, коли вираженість симптомів найбільша, флурбіпрофен є корисним варіантом першої лінії для симптоматичного полегшення у пацієнтів із «неускладненим» гострим болем у горлі, таким чином, допомагаючи зменшити непотрібне призначення антибіотиків. Дослідження підтверджують ефективність флурбіпрофену у пацієнтів як із стрептоковою ангіною, так і без неї. До того ж оскільки більшість випадків тонзиліфарингіту, викликаних СГА, з часом минає природним шляхом, призначення флурбіпрофену можна розглянути до встановлення остаточного діагнозу, оскільки ефект одноразової дози триває 3–4 год. Тож більш стійкі чи серйозні симптоми навряд чи будуть «замасковані», що дозволить пацієнтам звернутися за додатковою консультацією та, можливо, отримати антибіотики у разі необхідності [22]. Навіть якщо симптоми та перебіг болю в горлі свідчать про те, що може бути виправданою антибактеріальна терапія, флурбіпрофен можна безпечно поєднувати з нею для ефективного полегшення болю та інших симптомів, на які антибіотики не можуть негайно вплинути [31].

За даними досліджень, флурбіпрофен у формі льодяників та спрею не відрізняється за ефективністю [28], а також за ступенем задоволеності пацієнтів, частотою та вираженістю побічних реакцій [22]. На сьогодні на ринку України пред-

ставлений препарат Стрепсілс® Інтенсив у формі спрею, що містить 8,75 мг флурбіпрофену в одній дозі (3 розпилення). При цьому препарат у формі спрею забезпечує вивільнення повної дози відразу до вогнища болю та запалення, покриваючи задню частину глотки та мигдалики. Завдяки спеціальній будові носика спрею та створеній за рахунок цього різниці тисків при високій швидкості відбувається подрібнення рідини на безліч частинок. Це забезпечує однорідне швидке розпилення без утворення крапель, які осідають та стікають по стінках горла. Спрей Стрепсілс® Інтенсив діє 6 год та не містить спирту, тому чинить пом'якшувальний і заспокоїливий вплив на пошкоджену слизову оболонку ротоглотки.

Компанія «Рекітт Бенкізер», Великобританія, з квітня 2023 р. виводитиме на український ринок новинку — Стрепсілс® Інтенсив без цукру зі смаком апельсина у формі льодяників. Як і інший препарат у цій лікарській формі, Стрепсілс® Інтенсив з медом та лимоном містить 8,75 мг флурбіпрофену. Подібно спрею, він не містить цукру, тому може бути рекомендований пацієнтам із цукровим діабетом.

Вдале поєднання знеболювальної та протизапальної дії, що досягається при застосуванні даного лікарського засобу, забезпечує ефективне усунення переважної більшості симптомів, які відчувають хворі з тонзилофарингітом різної етіології. Оскільки захворювання вірусного чи бактеріального походження в переважній більшості випадків минає самостійно та не викликає ускладнень, безпека застосування, суб'єктивні відчуття хворого та його задоволення мають першочергове значення. Форми для місцевого застосування, такі як льодяники та спреї, забезпечують максимально спрямований ефект. Це дозволяє вводити нижчу дозу, ніж при системному лікуванні, знижуючи потенціал розвитку побічних ефектів.

Швидкий та потужний ефект препарату дає змогу уникнути необґрунтованого застосування антибіотиків системної дії або відкласти їх застосування у разі наявності показань. Навіть почавши антибіотикотерапію, пацієнт може застосовувати Стрепсілс® Інтенсив з метою полегшення стану. Виражений та тривалий контроль болю в горлі та цілого ряду інших супутніх симптомів (утруднене ковтання, відчуття набряку) усуває головну причину погіршення якості життя пацієнта та його звернення за допомогою. Виражена ефективність та сприятливий профіль безпеки забезпечують дієве вирішення проблеми болю та запалення в горлі, незалежно від етіології.



Список використаної літератури

- Coutinho G., Duerden M., Sessa A. et al. (2021) Worldwide comparison of treatment guidelines for sore throat. *Int. J. Clin. Pract.*, 75: e13879.
- Guy R., Henderson K.L., Coelho J. et al. (2023) Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill*, 28(1): 2200942.
- Marchal N., de Beer-Schuurman I., Te Wierik M. et al. (2022) Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands. *Euro Surveill*, 28(1): 2200941.
- ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C. et al. (2012) Guideline for the management of acute sore throat. *Clin. Microbiol. Infect.*, 18 Suppl. 1: 1–28.
- Frost H.M., McLean H.Q., Chow B.D.W. (2018) Variability in Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Illnesses by Provider Specialty. *J. Pediatr.*, 203: 76–85.
- Alchikh M., Reiche J., Schweiger B. et al. (2018) Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Rev. Med. Virol.*, 28(5): e1997.
- Nunes-Silva C., Vlares A.T., Schweitzer V. et al. (2022) Non-COVID-19 respiratory viral infection. *Breathe (Sheff)*, 18(1): 210151.
- Töpfer N., Berner R., Windfuhr J. et al.; Guideline group (2021) Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztl Int.*, 118(11): 188–194.

- Hansmann-Wiest J., Kaduszkiewicz H., Hedderich J. et al. (2018) DEGAM-Leitlinie zur Senkung der Antibiotikaverschreibungsrate bei Halsschmerzen geeignet? Kongressbeitrag, Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin Innsbruck. www.egms.de/static/de/meetings/degam2018/18degam086.shtml.
- register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-010.
- Little P., Stuart B., Hobbs F.D.R. et al. (2014) Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 14: 213–219.
- de Jongh E., Opstelten W.; Werkgroep (2015) NHG-Standaard Acute keelpijn. *Herziening van de NHG-standaard 'Acute keelpijn'*. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 159: A9456.
- Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. (2013) Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000023.
- Little P., Hobbs F.R., Moore M. et al. (2014) PRImary care Streptococcal Management (PRISM) study: in vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. *Health Technol. Assess.*, 18.
- Spurling G.K., Del Mar C.B., Dooley L. et al. (2017) Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 9: CD004417.
- van Driel M.L., De Sutter A., Deveugele M. et al. (2006) Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann. Fam. Med.*, 4(6): 494–499.
- Schachtel B., Aspley S., Shephard A. et al. (2014) Onset of action of a lozenge containing flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a new method for measuring onset of analgesic activity. *Pain*, 155(2): 422–428.
- Schachtel B., Shephard A., Sanner K. et al. (2016) Long-lasting relief of throat symptoms (throat pain and swollen throat) and throat function (ability to swallow) with flurbiprofen 8.75 mg lozenge. *Pain Pract.*, 16: 169.
- Gonzalez-Younes I., Wagner J.G., Gaines D.A. et al. (1991) Absorption of flurbiprofen through human buccal mucosa. *J. Pharm. Sci.*, 80(9): 820–823.
- Watson N., Nimmo W.S., Christian J. et al. (2000) Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int. J. Clin. Pract.*, 54(8): 490–496.
- Schachtel B.P., Homan H.D., Gibb I.A. et al. (2002) Demonstration of dose response of flurbiprofen lozenges with the sore throat pain model. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 71(5): 375–380.
- de Looze F., Shephard A., Smith A.B. (2019) Locally Delivered Flurbiprofen 8.75 mg for Treatment and Prevention of Sore Throat: A Narrative Review of Clinical Studies. *J. Pain Res.*, 12: 3477–3509. doi: 10.2147/JPR.S221706.
- Blagden M., Christian J., Miller K. et al. (2002) Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *Int. J. Clin. Pract.*, 56(2): 95–100.
- Muderris T., Tezcan G., Sancak M. et al. (2019) Oral flurbiprofen spray for postoperative sore throat and hoarseness: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Minerva Anesthesiol.*, 85(1): 21–27.
- de Looze F., Russo M., Bloch M. et al. (2016) Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: a randomised controlled trial. *Eur. J. Gen. Pract.*, 22(2): 111–118.
- Aspley S., Shephard A., Schachtel E. et al. (2016) Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg lozenge in patients with a swollen and inflamed sore throat. *Curr. Med. Res. Opin.*, 32(9): 1529–1538.
- Schachtel B., Aspley S., Shephard A. et al. (2014) Onset of action of a lozenge containing flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a new method for measuring onset of analgesic activity. *Pain*, 155(2): 422–428.
- Radkova E., Burova N., Bychkova V. et al. (2017) Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: a randomized, non-inferiority trial in the Russian Federation. *J. Pain Res.*, 10: 1591–1600.
- Schachtel B.P., Shephard A., Shea T. et al. (2016) Flurbiprofen 8.75 mg lozenges for treating sore throat symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Manag.*, 6(6): 519–529.
- Shephard A., Smith G., Aspley S. et al. (2015) Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. *Int. J. Clin. Pract.*, 69(1): 59–71.
- Blagden M., Christian J., Miller K. et al. (2002) Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *Int. J. Clin. Pract.*, 56(2): 95–100.

Strepsils® 



СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ* - ЕФЕКТИВНЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ В ГОРЛІ



**СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ* ПОЛЕГШУЄ БІЛЬ У ГОРЛІ
НЕЗАЛЕЖНО ВІД ПРИЧИНИ - ВІРУСНА ЧИ
БАКТЕРІАЛЬНА ІНФЕКЦІЯ^{1,2}**



**Флурбіпрофен (місцевий
НПЗП):** потужна протизапальна
та знеболювальна дії



Швидка дія: заспокійливий
ефект льодяників через
2 хвилини; спрей - з 5-ї хвилини



Тривале полегшення:
льодяники - до 4 годин;
спрей - до 6 годин



**НОВИНКА: СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ БЕЗ ЦУКРУ
ЗІ СМАКОМ АПЕЛЬСИНА**

ДОСТУПНИЙ В АПТЕКАХ З КВІТНЯ



**Апельсиновий
смак**



**Не містить
цукру**

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

1. Shephard A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of strep throat. International journal of clinical practice vol. 69,1 (2015): 59-72. 2. Shephard A. et al. Flurbiprofen 8.75 mg spray or lozenge provides relief from sore throat pain in patients positive or negative for beta-haemolytic streptococci. Canadian Journal of Pain, 2017.

*Маються на увазі лікарські засоби СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ З МЕДОМ ТА ЛИМОНОМ, льодяники, РП МОЗ UA/7696/01/01 від 11.10.2017 із змінами; СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ спрей оромукозний, розчин 8,75 мг/доза, РП МОЗ UA/15692/01/01 від 10.09.2021 р. із змінами; СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСИВ БЕЗ ЦУКРУ ЗІ СМАКОМ АПЕЛЬСИНА, льодяники по 8,75 мг, РП МОЗ UA/18831/01/01 від 31.08.2021 із змінами. Виробник: Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Ноттінгем сайт, Тейн Роуд, Ноттінгем, NG90 2DB, Велика Британія. Категорія відпуску: без рецепта. Детальна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: ConsumerHealth_UA@reckitt.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Представник заявника в Україні: ТОВ «РЕКІТТ БЕНКІЗЕР УКРАЇНА», Україна 04073 Київ, просп. Степана Бандери, 28А, літера Г, офіс 80, тел.: +38 (044) 390-50-41.

РАМІПРИЛ-ДАРНИЦЯ

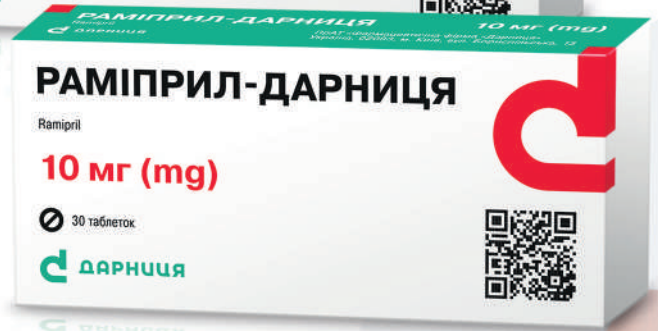
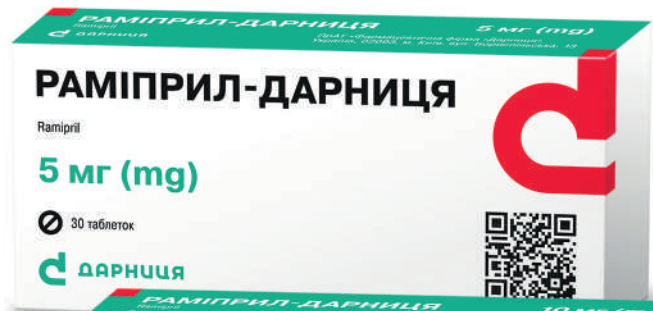
Ramipril



ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ*

ПЕРВИННА ТА ВТОРИННА
ПРОФІЛАКТИКА
У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ*

ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ
ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ
З ПЕРЕНЕСЕНИМ ГОСТРИМ
ІНФАРКТОМ МІОКАРДА*



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

Коротка інструкція препарату Раміприл-Дарниця. Склад: діюча речовина: раміприл; 1 таблетка містить раміприлу 5 мг, допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, заліза оксид червоний; 1 таблетка містить раміприлу 10 мг, допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл. Код АТХ С09А А05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів із вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (навіть у анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин); цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г/добу. Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів із клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, чи до інших інгібіторів АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіптензією або гемодинамічно нестабільними станами. Одночасне застосування лікарського засобу Раміприл-Дарниця з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²). Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Вагітність та планування вагітності.

*Можина Т.Л. (2023) Тривалість життя хворих на інфаркт міокарда та серцеву недостатність крізь призму призначення раміприлу: короткий огляд доказового досьє. Укр. мед. часопис, 1(153): <https://www.umj.com.ua/article/238509>. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.238417

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

Тривалість життя хворих на інфаркт міокарда та серцеву недостатність крізь призму призначення раміприлу: короткий огляд доказового досьє

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Анотація. Виживання після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) залишається одним із базових показників ефективності лікування цієї патології. Незважаючи на успіхи ургентного лікування та вторинної профілактики ГІМ, у значній кількості пацієнтів розвивається хронічна серцева недостатність (СН), перебіг якої асоційований зі зростанням захворюваності, летальності та економічного тягаря. Результативною стратегією ведення таких хворих визнана медикаментозна терапія, яка ґрунтується на застосуванні 4 різних груп препаратів, серед яких головну роль відводять інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту та інгібіторам рецепторів ангіотензину-неприлізину. У статті детально розглядаються результати досліджень AIRE-S та PARADISE-MI, в яких аналізували здатність раміприлу впливати на тривалість життя хворих на ГІМ та СН порівняно з плацебо (AIRE-S) та сакубітрілом/валсартаном (PARADISE-MI). У рамках AIRE-S доведено подовження життя зазначеної когорти пацієнтів у середньому на 13 міс з максимальним позитивним впливом на тривалість життя хворих із супутнім цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця. Дослідження PARADISE-MI продемонструвало, що раміприл не поступається сакубітрілу/валсартану у здатності захищати хворих на ГІМ, СН від кардіоваскулярної смерті, виникнення та прогресування СН (11,9 проти 13,2% відповідно; відношення шансів 0,90; 95% довірчий інтервал 0,78–1,04; $p=0,17$).

Ключові слова: раміприл, сакубітрин/валсартан, виживаність, інфаркт міокарда, серцева недостатність.

Вступ

Виживання після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) залишається одним із базових показників ефективності лікування, за яким прискіпливо стежать лікарі та представники органів охорони здоров'я. Незважаючи на значні досягнення у сфері ургентної допомоги та вторинної профілактики ГІМ, у значній кількості пацієнтів розвивається хронічна серцева недостатність (СН), перебіг якої асоційований зі зростанням захворюваності, летальності та економічного тягаря [1–4].

Результативною стратегією зниження летальності таких хворих визнано призначення медикаментозного лікування, яке ґрунтується на застосуванні 4 різних груп препаратів, 1-ше місце серед яких відводять інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та інгібіторам рецепторів ангіотензину-неприлізину (ІРАН) [1, 2]. Вважається, що призначення іАПФ/ІРАН дозволяє попередити розвиток симптоматичної СН, знизити летальність, частоту госпіталізації з приводу СН та вірогідність прогресії СН [1, 2]. Настанови Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology — ESC) та Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів (American Heart Association/American College of Cardiology — АНА/АСС) з лікування ГІМ одноетапно рекомендують починати пероральний прийом іАПФ у перші 24 год від розвитку гострого коронарного синдрому та продовжувати їх застосування протягом тривалого часу через вірогідне зниження летальності [3, 4]. Представники ESC надають перевагу іАПФ у лікуванні СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [2], тоді як експерти АНА/АСС рекомендують починати з призначення ІРАН [1].

Протягом минулих 2 років пильна увага науковців та практикуючих лікарів була прикута до своєрідного протистояння між такими відомими представниками групи іАПФ та

ІРАН, як раміприл та сакубітрин/валсартан відповідно. Сплеск інтересу переважно пов'язаний з публікацією двох робіт: оновленого аналізу даних дослідження AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [5] та результатів дослідження PARADISE-MI (Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction) [6].

Доказове досьє раміприлу: результати віхових досліджень

Перед проведенням аналізу даних вищенаведених сучасних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) необхідно навести результати відомих широкомасштабних трайлів, які стали опорними віхами у формуванні доказового досьє раміприлу та яскраво продемонстрували клінічні переваги його застосування.

HOPE та MICRO-HOPE: раміприл у хворих з високим серцево-судинним ризиком

У дослідженні HOPE взяли участь 9541 хворий із серцево-судинною патологією (ішемічна хвороба серця, інсульт, захворювання периферичних артерій) та високим ризиком фатальних/нефатальних серцево-судинних подій, з/без супутнього цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, але без ознак СН. Протягом 4,5 року пацієнти, окрім стандартної терапії (ацетилсаліцилова кислота, ліпідознижувальний препарат, антигіпертензивний препарат (блокатор β -адренорецепторів або блокатор кальцієвих каналів)), отримували раміприл (10 мг/добу) або плацебо; дослідження мало факторіальний дизайн та передбачало порівняння ефективності раміприлу та вітаміну Е. Доведено, що додавання раміприлу у схему лікування сприяло зниженню частоти серцево-судинної смерті на 26% ($p<0,001$), ГІМ — на 20% ($p<0,001$), всіх видів інсульту — на 32% ($p<0,001$), смерті з будь-яких причин — на 16% ($p=0,005$), реваскуляри-

зації — на 15% ($p=0,002$), зупинки серця — на 37% ($p=0,03$), СН — на 23% ($p<0,001$) та ускладнень ЦД — на 16% ($p=0,03$) [7].

Особливо вражаючі результати отримані у піддослідженні MICRO-HOPE при призначенні раміприлу хворим на ЦД ($n=3657$) з мікроальбумінурією ($n=1129$), де застосування цього іАПФ асоціювалося не тільки з вагомою васкулопротекторною дією, а також зі значним ренопротекторним ефектом (рис. 1): вірогідність досягнення первинної комбінованої точки знизилася на 25% ($p=0,0004$), ГІМ — на 22%, інсульту — на 33%, загальної смертності — на 24%, реваскуляризації — на 17%, явної нефропатії — на 24% ($p=0,027$) [8].

Іншим важливим, хоча і негативним висновком, стали дані щодо неефективності вітаміну Е та відсутності у нього вірогідної здатності впливати на ймовірність розвитку ГІМ, інсульту або смерті з серцево-судинних причин; цей факт мав велике значення, оскільки багато пацієнтів вірили у кардіопротекторні властивості відомого антиоксиданта [9].

Дослідження DREAM: вплив раміприлу на вуглеводний обмін

Дослідження DREAM, в якому взяли участь пацієнти без кардіоваскулярної патології, але з ознаками порушення вуглеводного обміну (підвищення рівня глікемії натще, порушення глюкозотолерантності; $n=5269$), констатувало вірогідне зниження рівня глікемії до нормоглікемії (відношення шансів (ВШ) 1,16; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,07–1,27; $p=0,001$) на тлі прийому раміприлу порівняно з плацебо [10]. Лікування раміприлом в дозі 15 мг/добу протягом 3,5 року сприяло достовірному зниженню рівня глюкози через 2 год після проведення перорального глюкозотолерантного тесту порівняно з плацебо (7,5 проти 7,8 ммоль/л відповідно; $p=0,01$); зафіксована також тенденція до зменшення вираженості глікемії натще (рис. 2) [10].

Дослідження REIN: ренопротекторні властивості раміприлу

Трайл REIN відомий завдяки вивченню ренопротекторної активності раміприлу. У цьому дослідженні взяли участь

пацієнти із хронічною недіабетичною нефропатією ($n=352$) з різним ступенем ниркової дисфункції [11]. Встановлено, що застосування раміприлу в осіб із низьким, середнім та високим вихідним рівнем клубочкової фільтрації асоціюється з вірогідним уповільненням зниження швидкості клубочкової фільтрації на 22; 22 та 35% відповідно, а також відтермінуванням розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) на 33–100% залежно від початкового ступеня зниження функціональної активності нирок. Застосування раміприлу визнано ефективним при усіх стадіях ниркової дисфункції, але найбільшу результативність цей іАПФ продемонстрував у осіб з початковими стадіями ХНН: тривале застосування раміприлу протягом 36 міс супроводжувалося стабілізацією рівня клубочкової фільтрації та попередженням розвитку термінальної стадії ХНН [11].

Додатковий аналіз даних дослідження REIN дав змогу виявити ще одну важливу клінічну особливість: раміприл вірогідно знижує протеїнурію в осіб як з нормальним індексом маси тіла (ІМТ), так і з надмірною масою тіла та ожирінням [12]. Раміприл знижує вірогідність розвитку термінальної стадії ХНН при різних значеннях ІМТ, але максимальний ренопротекторний ефект зафіксований у осіб з ожирінням (зниження рівня захворюваності на 86%), ніж у пацієнтів з надмірним (–45%) або нормальним (–42%) ІМТ порівняно з плацебо [12]. Найбільш виражений антипротеїнуричний ефект зафіксований також у хворих із супутнім ожирінням (рис. 3).

Мережевий метааналіз PRISMA: порівняльна ефективність та безпека іАПФ

Порівняння ефективності та безпеки різних іАПФ (еналаприл, лізиноприл, трандолаприл, раміприл) у рамках мережевого метааналізу PRISMA дозволило підкреслити переваги раміприлу: він має хороший профіль переносимості, а його застосування асоціюється з найнижчим рівнем смертності з усіх причин порівняно з іншими іАПФ [13]. Аналізуючи недоліки різних іАПФ, автори метааналізу підкреслили часте виникнення сухого кашлю та гастроінтестинального дискомфорту, значне знижен-

Рисунок 1 Основні результати досліджень HOPE та MICRO-HOPE: вплив раміприлу на кардіоваскулярні та мікрovasкулярні кінцеві точки у хворих на ЦД [8]

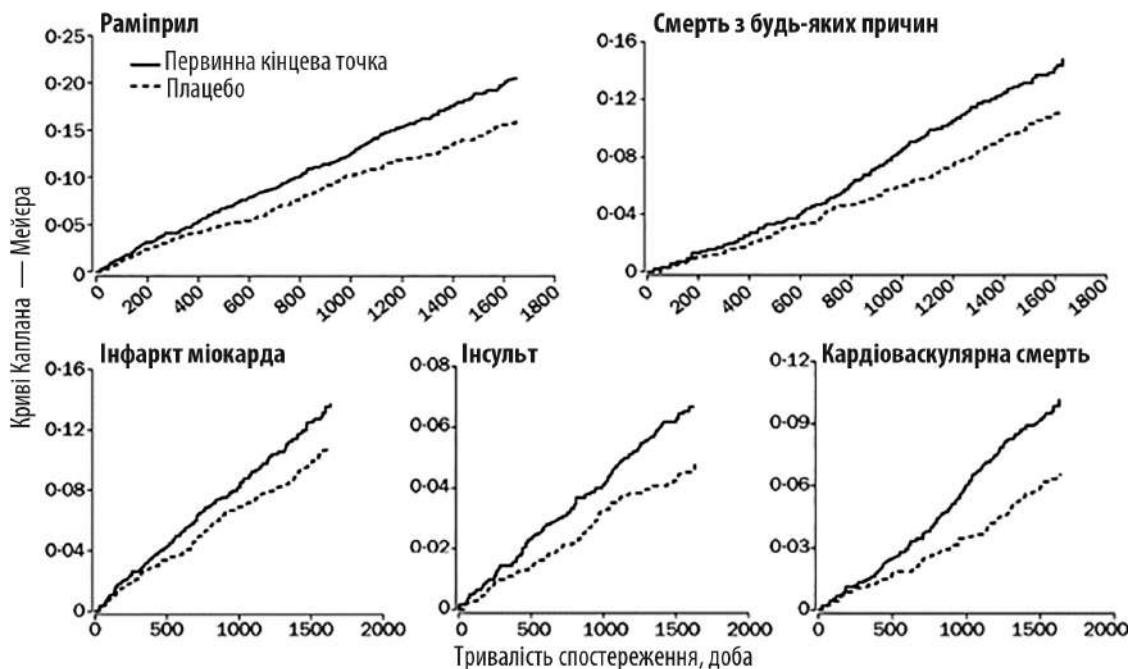
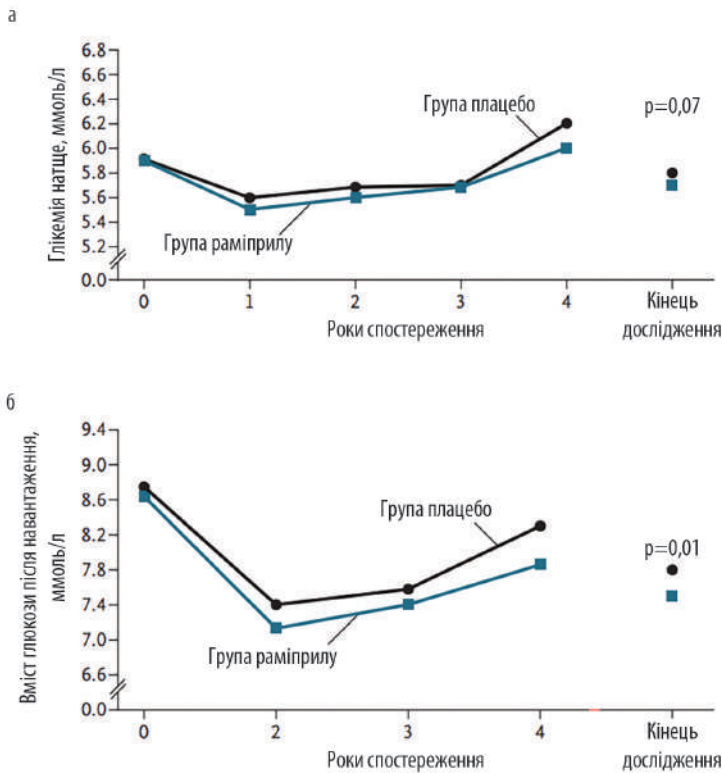


Рисунок 2 Результати дослідження DREAM: вплив раміприлу на рівень глікемії натще (А) та вміст глюкози у плазмі крові через 2 год після глюкозотолерантного тесту (В) [10]



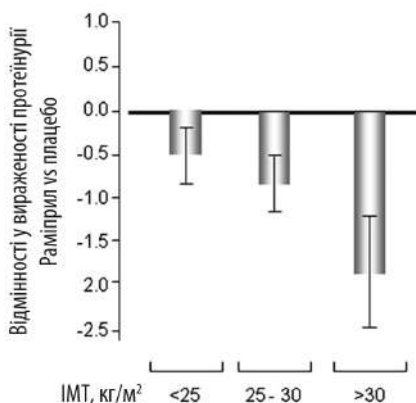
ня функції нирок на тлі прийому еналаприлу. Антигіпертензивна дія лізиноприлу, тобто його здатність знижувати рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, визнана мінімальною, крім того, тривале застосування лізиноприлу супроводжувалося найвищим рівнем смертності з усіх причин порівняно з іншими іАПФ [13].

Новітні дослідження: сплеск інтересу до раміприлу

Дослідження AIRE-S

Першою іскрою, що розпалила полум'я інтересу до раміприлу, стало дослідження AIRE-S, в якому проводили поглиблений аналіз даних дослідження AIRE, ініційованого ще у далекому 1993 р. Мета AIRE-S полягала у вивченні впливу раміприлу (n=302) на довготривалу виживаність порівняно

Рисунок 3 Додатковий аналіз дослідження REIN: антипротеїнуричний ефект раміприлу залежно від ІМТ [12]



з плацебо (n=301) через 29,6 року від початку призначення іАПФ [5]. Після закінчення такого тривалого спостереження показник загальної летальності у 2019 р. в групі плацебо становив 88,4%, в групі раміприлу — 91,1%. Протягом перших 12 років спостереження застосування раміприлу асоціювалося з пролонгацією життя мінімум на 1 рік: тривалість життя пацієнтів, які приймали раміприл, вірогідно перевищувала таку у пацієнтів, які отримували плацебо, на 14,5 міс (95% ДІ 13,2–15,8; рис. 4). Значне подовження тривалості життя реєстрували у хворих на ЦД (32,1 проти 5,0 міс відповідно), СН (19,5 проти 4,9 міс відповідно), артеріальну гіпертензію (16,6 проти 8,3 міс відповідно), ішемічну хворобу серця (16,2 проти 5,0 міс відповідно), перенесли ГІМ (20,1 проти 4,9 міс відповідно) порівняно з пацієнтами, які не мали відповідної коморбідної патології.

Через 14 років від моменту рандомізації констатували перехрест між групами раміприлу та плацебо (див. рис. 4), а ще через 14 років вплив раміприлу на тривалість життя став невірогідним порівняно з плацебо (ВШ 0,96; 95% ДІ 0,81–1,15; p=0,96). Таку динаміку вчені пояснили смертю переважної кількості пацієнтів протягом тривалого динамічного спостереження, що зробило неможливим проведення належного статистичного аналізу [5].

Дослідження PARADISE-MI

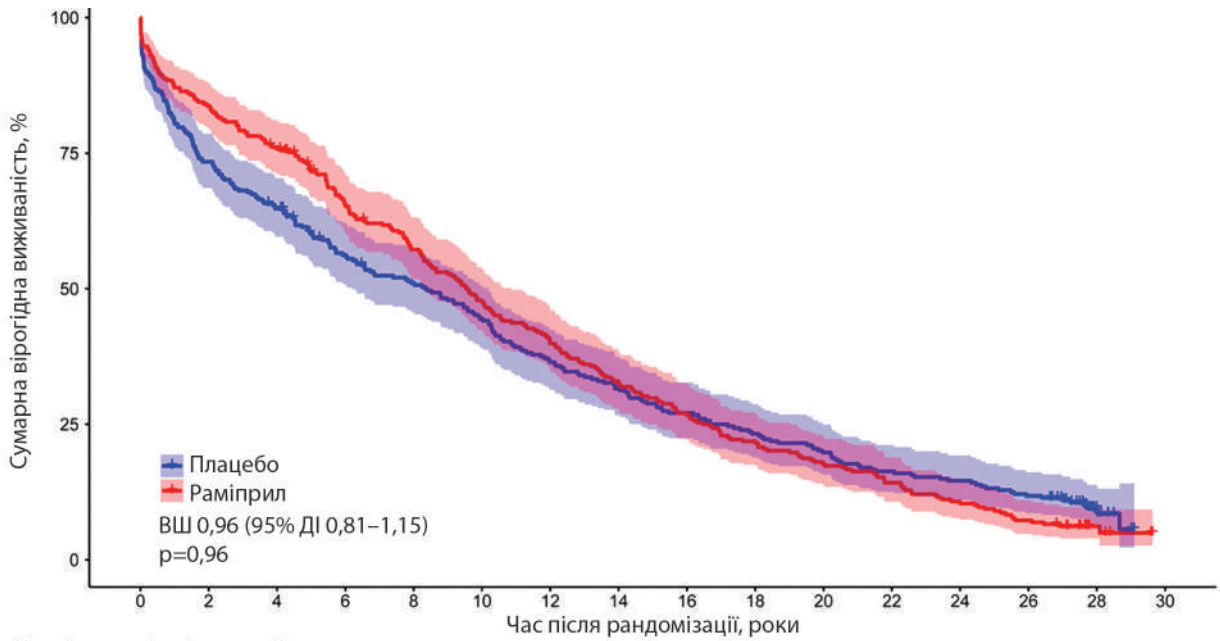
Масла у вогонь додала публікація результатів РКД PARADISE-MI, дизайн якого розроблений з метою демонстрації здатності ІРАН (сакубітрин/валсартан) поліпшувати виживаність, знижувати кардіоваскулярну летальність, прогресування СН та частоту госпіталізації з приводу СН порівняно з іАПФ [6]. В якості препарату порівняння виступав раміприл, іАПФ, чия здатність знижувати рівень загальної смертності доведена у декількох метааналізах [14–16].

У цьому багатонаціональному дослідженні взяла участь 5669 пацієнтів, 495 наукових центрів з 41 країни [6].

До участі у PARADISE-MI залучали пацієнтів із ГІМ, ФВ ЛШ $\leq 40\%$ та/або ознаками транзиторного венозного застою у легенях. Хворих рандомізували для прийому сакубітрин/валсартану (97/103 мг 2 рази на добу; n=2830) або раміприлу (5 мг 2 рази на добу; n=2831) протягом 23 міс. В якості первинної кінцевої точки використовували такі показники, як кардіоваскулярна летальність, госпіталізація з приводу СН, розвиток СН на амбулаторному етапі; вторинна кінцева точка була комбінованою та представлена кардіоваскулярною летальністю та первинною госпіталізацією з приводу СН.

У сформованих групах переважали пацієнти похилого віку (середній вік 64 роки), чоловічої статі (75%), які перенесли передній ГІМ (68%) з підйомом сегменту ST (76%), зниженням ФВ ЛШ (36%) та відновлювалися після реперфузійної терапії (89%), а також мали супутню артеріальну гіпертензію (65%), ЦД (42%), незначне зниження швидкості клубочкової фільтрації (72 мл/хв/1,73 м²) та згідно із класифікацією Killip віднесені до >II класу. Пацієнти отримували стандартну медикаментозну терапію, яка передбачала застосування статинів (94%), двох антитромбоцитарних засобів (92%), блокаторів β -адренорецепторів (85%), іАПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину (78%), антагоністів альдостерону (41%) [6].

Рисунок 4 Результати дослідження AIRE-S: криві виживання Каплана — Мейєра для пацієнтів, які отримували плацебо або раміприл [5]



Кількість пацієнтів у групі ризику

Плацебо	301	221	194	163	147	128	105	91	78	67	57	47	42	34	10	0
Раміприл	302	253	228	190	165	137	115	94	77	63	51	41	30	21	5	0

У групі сакубітрилу/валсартану зафіксовано 338 випадків досягнення первинної кінцевої точки (137 випадків кардіоваскулярної смерті, 164 випадки первинної госпіталізації з приводу СН, 37 епізодів розвитку СН на амбулаторному етапі), у групі раміприлу констатовано 373 події (136 випадків кардіоваскулярної смерті, 187 випадків первинної госпіталізації з приводу СН, 50 епізодів розвитку СН на амбулаторному етапі) [19]. Статистичний аналіз довів, що вірогідність досягнення первинної кінцевої точки на тлі прийому сакубітрилу/валсартану (11,9%) не відрізняється від такої при застосуванні раміприлу (13,2%; ВШ 0,90; 95% ДІ 0,78–1,04; $p=0,17$) [17], тобто раміприл не поступається сакубітрилу/валсартану у здатності захищати хворих на ГМ від кардіоваскулярної смерті, виникнення та прогресування СН (рис. 5).

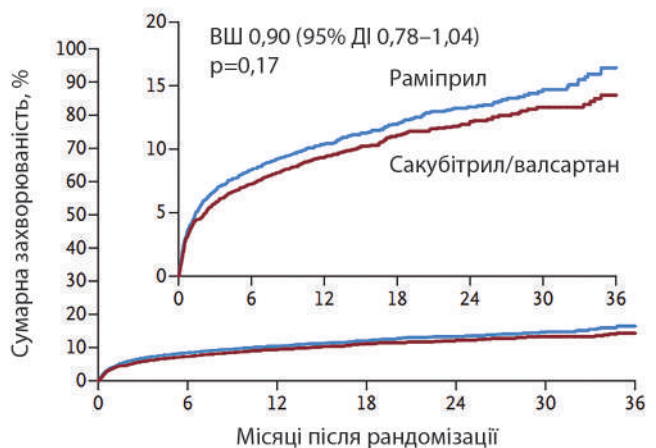
Раміприл не поступався сакубітрилу/валсартану у здатності впливати на такі вторинні комбіновані показники, як кардіоваскулярна смерть, нефатальний ІМ або нефатальний інсульт (12,3 проти 11,1% відповідно; ВШ 0,90; 95% ДІ 0,77–1,05; $p=0,18$), загальна летальність (8,5 проти 7,5% відповідно; ВШ 0,88; 95% ДІ 0,73–1,05; $p=0,16$), а також на частоту госпіталізації з приводу СН та вірогідність розвитку СН на амбулаторному етапі (8,4 проти 7,1% відповідно; ВШ 0,84; 95% ДІ 0,70–1,02; $p=0,07$) [18].

Вітчизняний раміприл

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлена велика кількість ліків з діючою речовиною раміприл, але лінійку вітчизняних засобів очолює один із амбіційних лідерів української фармації — компанія «Дарниця», яка презентує препарат Раміприл-Дарниця. Препарат випускається у двох дозуваннях: одна

таблетка Раміприл-Дарниця може містити 5 або 10 мг раміприлу. Зареєстрованими показаннями до призначення Раміприл-Дарниця є лікування СН, артеріальної гіпертензії, діабетичної та недиабетичної нефропатії; препарат застосовують для первинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, інсультом, захворюваннями периферичних судин, ЦД, а також в якості вторинної профілактики. Як свідчать сучасні дані доказової медицини, Раміприл-Дарниця може бути призначений після перенесеного ГМ та за наявності СН зі зниженою ФВ ЛШ з метою подовження тривалості життя хворих [5, 6]. Лікування розпочинають з призна-

Рисунок 5 Результати дослідження PARADISE-MI: сумарна вірогідність досягнення первинної кінцевої точки на тлі прийому сакубітрилу/валсартану або раміприлу [19]



Кількість пацієнтів у групі ризику

Раміприл	2831	2577	2318	1725	1091	570	278
Сакубітрил/валсартан	2830	2614	2342	1732	1101	568	280

чення початкової дози Раміпріл-Дарниця 2,5 мг/добу (за умов одночасного прийому діуретика її знижують до 1,25 мг/добу) до досягнення цільової дози (5 мг 2 рази на добу), яку також можна приймати за один прийом (10 мг 1 раз на добу) [18].

Висновок

Результати розглянутих віхових та сучасних РКД яскраво доводять багатопланові органопротекторні (кардіо-, вазо-, ренопротекція) властивості раміприлу та його позитивний вплив на серцево-судинний прогноз. Наведені дані підкреслюють переваги застосування раміприлу у пацієнтів із ГІМ та СН зі зниженою ФВ ЛШ та подовження життя зазначеної когорти хворих в середньому на 13 міс.



Список використаної літератури

- Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D. et al. (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18): e895–e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- McDonagh T, Metra M, Adamo M. et al. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Ibanez B, James S, Agewall S. et al. (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*, 39(2): 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- O'Gara P, Kushner F, Ascheim D. et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 82(1):E1–E27. doi: 10.1002/ccd.24776.
- Wu J, Hall A, Gale C. et al. (2021) Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *Heart*, 7(5): 389–395.
- Jering K, Claggett B, Pfeffer M. et al. (2021) Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics. *Eur. J. Heart Fail.*, 23(6): 1040–1048.
- McQueen M, Lonn E, Gerstein H. et al. (2005) The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 240: 143–156.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 355(9200): 253–259.
- Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B. et al. (2002) Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care*, 25(11): 1919–1927. doi: 10.2337/diacare.25.11.1919.
- DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein H. et al. (2006) Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 355(15): 1551–1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.
- Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. (2001) ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12(12): 2832–2837.
- Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A. et al. (2011) REIN Study Group. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 22(6): 1122–1128.
- Sun W, Zhang H, Guo J. et al. (2016) Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: A PRISMA-Compliant Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(6): e2554.
- Lang C, Arora R, Saha S, Molnar J. (2008) Bayesian meta-analysis of tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors for reduction of adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and preserved left ventricular function. *J. Cardiometab. Syndr.*, 3(1): 45–52.
- Lubsen J, Chadha D, Yotof Y, Swedberg K. (1996) Meta-analysis of morbidity and mortality in five exercise capacity trials evaluating ramipril in chronic congestive cardiac failure. *Am. J. Cardiol.*, 77(14): 1191–1196.
- Pfeffer M, Claggett B, Lewis E. et al. (2021) PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.*, 385(20): 1845–1855. doi: 10.1056/NEJMoa2104508.
- Pfeffer M, Claggett B, Lewis E. et al. (2022) Impact of Sacubitril/Valsartan Versus Ramipril on Total Heart Failure Events in the PARADISE-MI Trial. *Circulation*, 145(1): 87–89.
- <https://compendium.com.ua/dec/564340/>

Life expectancy in patients with myocardial infarction and heart failure through the lens of prescribing ramipril: brief overview of the evidence dossier

T.L. Mozhyina

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Abstract. Survival after an acute myocardial infarction (AMI) remains one of the basic indicators of the effectiveness of the treatment of this pathology. Despite the success of urgent treatment and secondary prevention of AMI, a significant number of patients develop chronic heart failure (HF), the course of which is associated with increased morbidity, mortality, and increased economic burden. Drug therapy, which is based on the use of four different groups of drugs, among which the main role is assigned to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-nephrilysin receptor inhibitors, is recognized as an effective strategy for the management of such patients. The article examines in detail the results of the AIRE-S and PARADISE-MI studies, which analyzed the ability of ramipril to influence the life expectancy of patients with AMI and HF compared with placebo (AIRE-S) and sacubitril/valsartan (PARADISE-MI). As part of AIRE-S, the life expectancy of the specified cohort of patients has been proven to increase by an average of 13 months, with the maximum positive effect on the life expectancy of patients with concomitant diabetes, hypertension, and coronary heart disease. The PARADISE-MI study demonstrated that ramipril was not inferior to sacubitril/valsartan in the ability to protect patients with AMI, HF from cardiovascular death, occurrence and progression of HF (11.9% vs 13.2%, respectively; hazard ratio 0.90; 95% confidence interval 0.78–1.04; p=0.17).

Key words: ramipril, sacubitril/valsartan, survival, myocardial infarction, heart failure.

Відомості про автора:

Можина Тетяна Леонідівна — кандидат медичних наук, лікар-консультант, Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна. orcid.org/0000-0001-8239-6093

Адреса для кореспонденції:

Можина Тетяна Леонідівна
61000, Харків, вул. Целіноградська, 58Б
E-mail: info@krakhmalova.com

Information about the author:

Mozhyina Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8239-6093

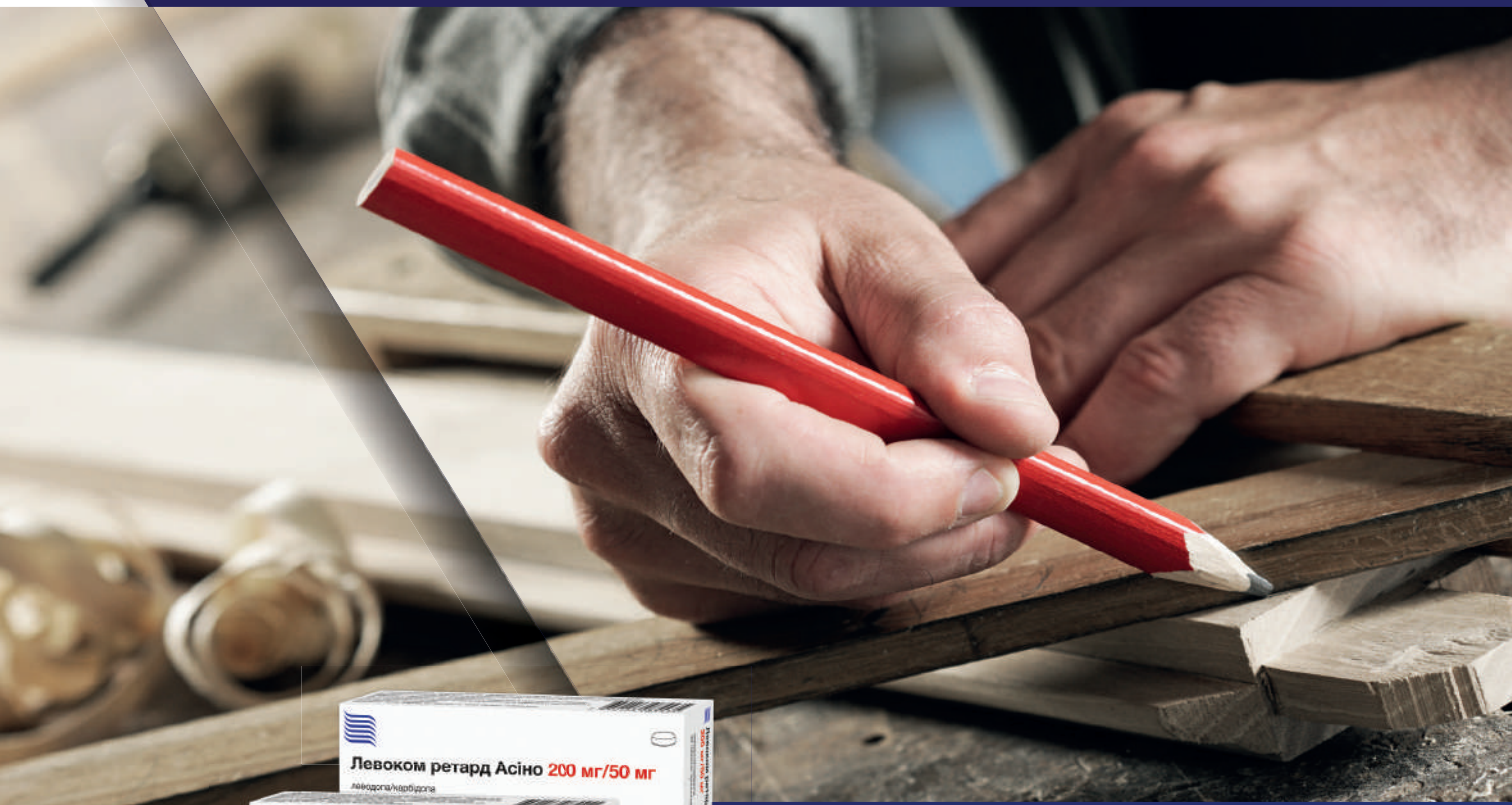
Address for correspondence:

Tetiana Mozhyina
61000, Kharkiv, Tsilinogradska str., 58B
E-mail: info@krakhmalova.com

Надійшла до редакції/Received: 10.01.2023

Прийнято до друку/Accepted: 12.01.2023

Поверни ВІЛЬНИЙ РУХ у ЖИТТЯ



ЛЕВОКОМ ЛЕВОКОМ РЕТАРД АСІНО Леводопа/карбидопа

- Базова терапія хвороби Паркінсона¹
- Ефективно контролює моторні прояви та зберігає якість життя^{1,2}
- Один з найдоступніших за ціною препаратів, що містять леводопу, в Україні³



Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів ЛЕВОКОМ. Діючі речовини: леводопа, карбидопа; 1 таблетка містить леводопу 250 мг, карбидопу 25 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Дофамінергічні засоби. ДОВА і похідні. Леводопа з інгібітором дегарбосилізації. Код АТХ N04B A02. Фармакологічні властивості. Левком – комбінований протипаркінсонічний препарат, до складу якого входять леводопа – метаболічний попередник дофаміну, та інгібітор периферичної дото-дегарбосилізації – карбидопа. Протипаркінсонічна дія леводопи зумовлена її перетворенням у діючий шляхом дегарбосилізації беззастережно у центральну нервову систему (ЦНС), що усуває дефіцит дофаміну у нервових клітинах. Карбидопа, яка не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, перешкоджає екстрацеребральному дегарбосилуванню леводопи, завдяки чому надходження леводопи до мозку та перетворення її у дофамін у ЦНС збільшуються, що сприяє зменшенню симптомів хвороби Паркінсона у багатьох пацієнтах. Показання. Хвороба Паркінсона. Протигонозна. Встановлено гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Одностороннє асиметричне інгібування моноаміноксидаз (МАО) (застосування дози препарату слід припинити щонайменше за 2 тижні до призначення лікування препаратом Левком). Препарат можна застосовувати лише із селективними інгібіторами МАО-В у рекомендованих дозах (наприклад із селегіліном HCl). Також походить. Також лікується та нервовою недостатністю. Також серцева недостатність. Також серцева аритмія. Також астматичний приступ. Також, при яких протипаркінсонічних засобах (наприклад, феноромоданом, претеріном, синдром Кудина). Порушені наднижчові утворення на шкірі (дерматоз) або меланоза в анимезі. Засторожується глаукома. Побічні реакції. При застосуванні леводопи/карбидопи найчастіше виникають побічні ефекти, спричинені центральною нейрофармакологічною активністю дофаміну: дискінезія (включючи хорезпедіб), дистонія та інші мимовільні рухи, нудота. Спання м'язів і блефароспазм можуть бути ранніми ознаками для зменшення дози препарату. Іншими серйозними побічними ефектами є ментальні зміни, включаючи параноїдальне мислення та галюзи, депресія з суїцидальними тенденціями або без них, аменорея. Засторожується випадіння волосся, підвищення албуму та гіперкоагуляції серед пацієнтів, особливо при застосуванні високих доз; ці прояви зникають при зменшенні дози або припиненні терапії (слідді скорочення, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Фарма Старт». Р.П. МОЗ України: № 01/7844/02/01 Наказ МОЗ України від 25.03.2020 № 707. **ЛЕВОКОМ РЕТАРД АСІНО.** Склад: 1 таблетка пролонгованої дії препарату Левком ретард Асіно 100/25 містить: леводопу 100 мг, карбидопу 25 мг. Код АТХ N04B A02. Фармакологічні властивості. Леводопа полегшує симптоми хвороби Паркінсона, дегарбосилує її в головному мозку до дофаміну, який у цих пацієнтів міститься у меншій кількості (залежно терапія). Оскільки препаратом 95% парально введено леводопи дегарбосилується в периферичних органах, до мозку надходить лише невелика частина. Одностороннє введення інгібітора дегарбосилізації карбидопи значно збільшує дегарбосилування леводопи на периферії. Як результат, доза леводопи, необхідна для досягнення подібного клінічного ефекту, може бути зменшена до 20%, необхідна для монотерапії. Також можна ввести побічні ефекти з боку травної і серцево-судинної систем. Показання. Як додаткова терапія при хворобі Паркінсона у пацієнтів, у яких при лікуванні звичайними леводопи/інгібіторами дегарбосилізації метаболічного вивільнення виникли моторні флуктуації. Лікарський засіб Левком ретард Асіно застосовувати в комбінації з іншими засобами для лікування хвороби Паркінсона як альтернативу препаратів леводопи/інгібітора дегарбосилізації з негайним вивільненням (Стандарт). Відсутній достатній клінічний досвід застосування лікарського засобу Левком ретард Асіно пацієнтам, які раніше не отримували леводопи чи інші протипаркінсонічні препарати, чи при переході від лікування таблетками Левком ретард Асіно 100/25 мг до лікування таблетками Левком ретард Асіно 200/50 мг, чи при тривалому лікуванні. Примітка. Таблетки Левком ретард Асіно не призначені для лікування екстрапірамідних та інших рухових порушень, спричинених медикаментами. Протигонозна. Падіння чутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Падіння наднижчових утворення на шкірі (дерматоз) або меланоза в анимезі, оскільки леводопа може активувати злиплину меланому. Засторожується глаукома. Одностороннє застосування лікарського засобу Левком ретард Асіно із селективними інгібіторами МАО-В (наприклад, селегіліном) у рекомендованих дозах. Побічні реакції. Феномен «включення-вивільнення» (вертування рухливості та нерухливості), головний біль, порезети (наприклад, покосовання та оцінка кістки), ортостатична гіпотензія (ортопатичні ефекти при зміні положення), запорок, діарея, диспепсія, м'язові судороги, біль у гусях (слід скорочення, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Асіно Фарма АГ/Асіно Фарма AG. Р.П. МОЗ України: № UA 16260/01/01 та № UA 16261/01/01. Наказ МОЗ України від 28.10.2021 № 2374

¹ Summary of the recommendations of the ENS/MS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease/Eur J of Neurol, 2013, Vol. 20 (1): 5–15. 2. Martinez-Martin P, et al. Impact of Pharmacotherapy on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. CNS Drugs. 2015 May;29(5):397–413. 3. Шоттенинг АПТЕКА, <http://www.apteka.ua>

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Поліпшення результатів терапії хвороби Паркінсона за допомогою застосування леводопи пролонгованої дії

І.М. Карбань

Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

Анотація. У близько 60–80% пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП) розвиваються рухові ускладнення (флуктуації та дискінезії), викликані леводопою, причому у 30% — лише через 3 роки лікування. Пульсуюча стимуляція рецепторів є основним механізмом, що зумовлює виникнення цих ускладнень, тому їх доречніше розглядати як результат методу введення, а не як внутрішній ефект леводопи. Так, з розвитком захворювання ефективність леводопи знижується через короткий період напіввиведення та постійні коливання концентрації у плазмі крові. Стабільніші та триваліші концентрації леводопи в плазмі крові порівняно з іншими формами забезпечує леводопа/карбідоба пролонгованої дії. Незважаючи на те що початок клінічної відповіді настає повільніше, він зменшує відповідь на пікові дози та «виснаження», що виникає при застосуванні традиційної леводопи/карбідопи. Згідно з результатами багаточетового подвійного сліпого дослідження лікування препаратом пролонгованої дії значно скоротило щоденну тривалість періодів «вимкнення» та подовжило фазу «увімкнення», забезпечивши значне клінічне покращання. При цьому частота прийому була значно меншою. Інші дослідження свідчать про поліпшення якості сну та тривале, роками, збереження його ефекту. Більше того, препарат пролонгованої дії здатний попередити появу рухових ускладнень. Леводопу/карбідопу пролонгованої дії рекомендують на всіх стадіях ХП. На ранніх — в якості монотерапії, на пізніх, особливо у пацієнтів з явищами «виснаження», дискінезіями пікових доз та у нічний час, — у комбінації з іншими протипаркінсонічними препаратами.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, карбідоба, леводопа пролонгованої дії, леводопа/карбідоба пролонгованої дії, рухові ускладнення, дискінезії, моторні флуктуації, дискінезії пікових доз, тривалість ефекту.

Хвороба Паркінсона (ХП) — хронічна нейродегенеративна патологія, яку відмічають у близько 1–2 осіб із 1000, а у віці старше 60 років — у 1 зі 100 [1]. Патогенні механізми спорадичної ХП (близько 90% усіх випадків) мають поліетіологічну, остаточно не встановлену природу. Прогресуюча дегенерація нейронів чорної субстанції середнього мозку, що продукують дофамін, призводить до появи класичної клінічної тріади симптомів (тремор у спокої, ригідність, брадикінезія) та постуральної нестабільності, а також широкого спектра немоторних і нейропсихічних проявів, які впливають на працездатність та якість життя пацієнтів [2, 3]. При цьому перебіг захворювання та тяжкість симптомів характеризуються вираженою гетерогенністю [4]. Основні рухові ознаки ХП — тремор, ригідність і брадикінезія — з'являються, коли втрачена значна частка дофамінових нейронів чорної субстанції, а рівень дофаміну у смугастому тілі знижений на 60–80% [5].

Метою терапії ХП є якомога довший контроль симптомів із мінімумом побічних реакцій. Леводопа десятиліттями (у США — з 1970 р.) призначалася при ХП з метою відновлення дофамінергічного дефіциту і залишається основним засобом для усунення моторних симптомів завдяки доведеній ефективності та безпеці. Вона є дуже ефективною протягом перших кількох років прийому, оскільки на ранніх стадіях ХП ще є нейрони, які здатні зберігати екзогенний дофамін, регулювати його вивільнення та підтримувати нормальну фізіологічну стимуляцію рецепторів у смугастому тілі [6]. Однак у міру прогресування ХП частішають інколи непередбачувані переходи між станами з хорошим терапевтичним ефектом («увімкнення» — on) та поганим контролем симпто-

мів («вимкнення» — off), що відомо як моторні флуктуації (МФ), а також мимовільні рухи (дискінезія), які разом розглядаються як рухові ускладнення у зв'язку з прийомом леводопи [7] (таблиця). Можуть виникати і немоторні флуктуації (нейропсихіатричні, вегетативні та сенсорні), які складніше виявити.

Таблиця Характеристика етапів перебігу та деяких ускладнень ХП (МФ та дискінезій) [7, 8]

Етап перебігу	Прояви
Період «увімкнення» (on)	Відмічається хороша відповідь на терапію зі зменшенням вираженості моторних симптомів і поліпшенням функціонального стану
Період «вимкнення» (off)	Ефект допамінергічного препарату знижується і відзначається повторна поява симптомів
Моторні флуктуації (найтяжча форма — «йо-йо»)	Чергування періодів «увімкнення» та «вимкнення»; у тяжких випадках непередбачувані стрімкі зміни функціонального стану
Виснаження (wearing-off)	Скорочення часу, протягом якого зберігається ефект від кожної дози препарату
Відкладена відповідь аж до її відсутності (no-on)	Затримка настання ефекту леводопи
Дискінезії	Мимовільні неритмічні рухи (хорея, дистонія, атетоз, міоклонус), які часто задіюють кінцівки, тулуб та/або шию-лицьові ділянки
Двофазна дискінезія	Виникає безпосередньо перед пероральним прийомом леводопи та після закінчення її дії
Дискінезії періоду «off»	Зазвичай розвиваються при дуже низькій концентрації леводопи; характерним проявом є ранкова дистонія стоп, часто болюча

Рухові ускладнення (флуктуації та дискінезії), викликані леводопою, розвиваються у близько 80% пацієнтів із ХП, причому у 30% — лише через 3 роки лікування [9, 10]. Вони можуть обмежувати терапевтичні можливості, оскільки підвищення дози леводопи в міру прогресування захворювання веде до збільшення їх вираженості та погіршення якості життя пацієнтів. При цьому згідно з останніми дослідженнями дискінезії більш тісно пов'язані з прогресуванням хвороби, ніж з тривалістю прийому леводопи. Про це свідчить, зокрема, порівняння пацієнтів із Гани та Італії у проспективному дослідженні, за результатами якого МФ розвинулися приблизно через той самий термін від початку захворювання у пацієнтів обох груп, незалежно від тривалості попереднього прийому леводопи, яку в Африці призначали набагато пізніше після дебюту хвороби [11].

Так, факторами ризику рухових ускладнень є тривалість і стадія захворювання, час прийому леводопи і її кумулятивна доза, сповільнення моторики шлунка, жіноча стать і низька маса тіла [12–15]. Пацієнти молодшого віку, як правило, мають вищий ризик розвитку рухових ускладнень. Після 5 років прийому леводопи серед пацієнтів із дебютом ХП у молодшому віці (40–49 років) дискінезії розвинулися у 70%, тоді як у групі віком 50–59 років — у 42% [16]. Особливо схильні до розвитку моторних ускладнень на ранніх стадіях захворювання носії генетичних мутацій, таких як PARKIN, PINK1 і DJ-1.

Причина рухових ускладнень — недосконалість процесу введення

Основним механізмом, що зумовлює виникнення ускладнень під час лікування ХП, є пульсуюча стимуляція рецепторів [17, 18]. Тому доречніше розглядати дискінезії як результат методу введення леводопи, а не як ефект самого препарату. На ранніх стадіях дофамінергічні нейрони, що залишилися, накопичують надлишок екзогенного дофаміну, зменшуючи коливання його рівня в головному мозку у зв'язку з прийомом леводопи. Тому короткий період напіввиведення препарату не впливає на те, як він працює в організмі. Однак у міру прогресування захворювання та подальшої втрати відповідних нейронів дофамін більше не накопичується та не виділяється належним чином. До того ж пацієнти з ХП, які отримували лікування леводопою, мають більшу кількість відповідних рецепторів у цитоплазмі, ніж здорові люди, і передача сигналів є надчутливою. Надмірна стимуляція дофамінових рецепторів призводить до найпоширенішої форми рухових розладів — дискінезії пікової дози. З прогресуванням захворювання перепади концентрації дофаміну в синаптичних щілинах стають усе більш вираженими, і тривалість ефекту леводопи скорочується (феномен «виснаження») (рис. 1).

Рисунок 1 Зміна ефективності (зменшення діапазону оптимальної концентрації) леводопи у міру прогресування захворювання [17]



Екзогенна леводопа може метаболізуватися не тільки в дофамінергічних, але й серотонінергічних і норадренергічних закінченнях чорної субстанції. Через брак регуляторів вивільнення дофаміну із цих терміналів відбувається ненормальним і спорадичним чином. Екстремальні коливання рівня дофаміну в смугастому тілі виявляються як феномен «йо-йо» — непередбачувані стрімкі зміни функціонального стану. На пізніх стадіях дискінезії спричиняють як низькі, так і високі дози леводопи, тому лише підвищення рівня дофаміну замість лікування є досить неефективним, і важливо шукати інші можливості [19].

Золотий стандарт

Лікування ХП доступними препаратами зумовлює позитивний симптоматичний ефект, однак не існує препаратів, що модифікують захворювання, чи нейропротекторних методів, які б уповільнили прогресування [20]. Тому лікування починається на розсуд пацієнта та лікаря, коли симптоми спричиняють порушення функції або соціальні незручності.

Сучасним золотим стандартом лікування є дофамінергічні препарати, найбільш потужний з яких — леводопа, при цьому важливі [21]:

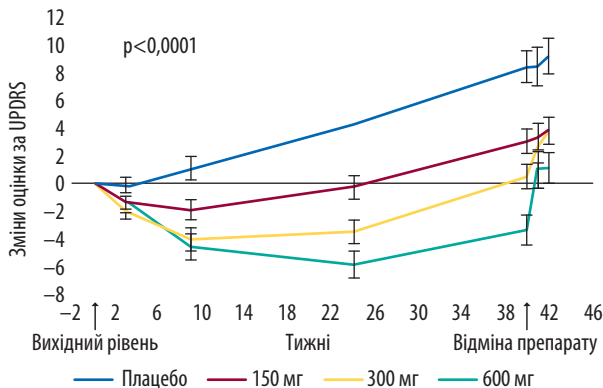
- висока чутливість (80%) до нього при ідіопатичній (спорадичній) ХП щодо зменшення вираженості бра-дикінезії та ригідності;
- лікування ХП у пацієнтів віком старше 70 років рекомендується починати саме з цього препарату, враховуючи підвищений ризик нейропсихіатричних побічних ефектів агоністів дофаміну, у той час як при ранньому початку можна спробувати й інші дофамінергічні препарати;
- коли хвороба прогресує (через 2–5 років від початку), а інші методи лікування перестають бути ефективними, більшість пацієнтів приймають дофамінергічні препарати.

Дофамін важко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від свого попередника — леводопи, він метаболізується в тонкому кишечнику і перетворюється на дофамін за допомогою декарбоксілази ароматичних L-амінокислот і катехол-О-метилтрансферази. Леводопа з негайним вивільненням — засіб короткої дії з нестабільною концентрацією в плазмі крові. Однак на початку лікування ефект зазвичай настає після кількох днів чи навіть тижнів прийому та триває також днями, навіть якщо терапію припинено [22]. Пікові рівні досягаються протягом 1 години після перорального прийому, концентрація знижується до <10% протягом 5 годин у здорових дорослих [23]. Це додатково ускладнюється потенційною варіабельністю біодоступності у зв'язку зі сповільненою моторикою шлунково-кишкового тракту.

Керування руховими розладами

Так, леводопа або уповільнює прогресування хвороби Паркінсона, або чинить пролонгований вплив на її симптоми [10]. При цьому призначення препарату швидкого вивільнення 361 пацієнту з раннього стадією хвороби Паркінсона зумовлювало достовірне дозозалежне зниження загального балу за шкалою UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (рис. 2). Проте хоча найбільшу вираженість дії спричиняла найвища доза леводопи, саме вона була пов'язана із вищою частотою рухових ускладнень, включаючи дискінезії та тенденцію до розвитку феномену «виснаження». Тому лікар повинен прагнути призначити хворому найнижчу, але досить ефективну дозу леводопи.

Рисунок 2 Зміна кількості балів за UPDRS від вихідного рівня протягом 42 тиж лікування різними дозами препарату леводопи швидкого вивільнення [10]



Існує загальний консенсус із достатніми підтверджувальними доказами, що слід уникати доз леводопи, вищих за необхідні для адекватного контролю симптомів, оскільки вищі дози можуть не виправдано підвищити ризик розвитку МФ і дискінезії [24]. Проте з прогресуванням захворювання ефективність леводопи знижується через короткий період її напіввиведення та постійні коливання концентрації у плазмі крові. Пацієнтам зазвичай потрібно підвищувати дозу, а також частоту прийому, призначаючи її, наприклад, кожні 2–3 годин. Зі збільшенням кількості препарату в результаті збільшується вираженість рухових розладів.

Медикаментозні підходи до керування МФ включають скорочення інтервалу між прийомами доз леводопи/карбідопи негайного вивільнення, перехід на лікарську форму препарату з більшою тривалістю дії або застосування розчину леводопи насосною доставкою його в тонкий кишечник. Поширеною стратегією для зменшення вираженості рухових ускладнень є поєднання леводопи та інгібітора ДОФА-декарбоксилази (карбідоба, бенсеразид). Останні покращують всмоктування та знижують периферичний метаболізм леводопи, проте короткий період напіврозпаду комбінованих препаратів призводить до помітних коливань концентрації леводопи в плазмі крові, що може позначатися на рухових ускладненнях.

Леводоба/карбідоба пролонгованої дії розроблена для поєднання фармакокінетики як негайного, так і пролонгованого вивільнення, що забезпечує менш частий режим дозування та стабільніші і триваліші концентрації леводопи в плазмі крові порівняно з іншими формами пероральної леводопи. Леводоба/карбідоба у співвідношенні 1:4 у формі таблеток пролонгованої дії доступні у двох дозах, що забезпечує характерний та унікальний фармакокінетичний профіль. Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування леводопи, максимальна концентрація якої досягається протягом близько 0,75 годин (100 мг/25 мг), що можна порівняти з леводопою/карбідопою негайного вивільнення, та 2 годин (200 мг/50 мг), з подальшим повільним вивільненням протягом 4–6 год (200 мг/50 мг) до повторного зниження. Тривалість ефекту форми пролонгованого вивільнення (200 мг/50 мг) майже вдвічі більша, ніж звичайної [25]. Оскільки біологічна доступність леводопи в таблетках пролонгованої дії 200 мг/50 мг порівняно з таблетками леводопи/карбідопи 100 мг/25 мг становить лише 70%, добова доза леводопи

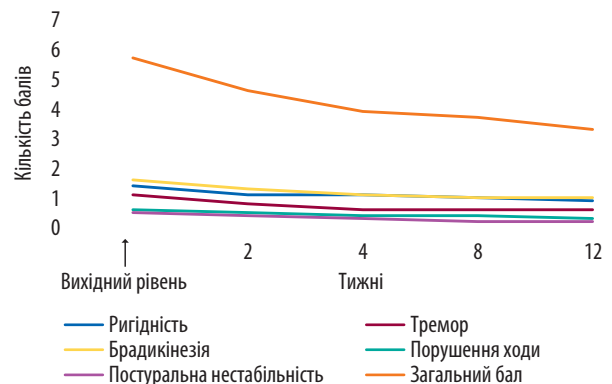
в таблетках пролонгованої дії зазвичай вища, ніж у лікарських форм зі швидким вивільненням.

Леводоба пролонгованої дії повільно всмоктується в кишечнику. Хоча вона не може змусити нейрони головного мозку запасати дофамін, вона створює альтернативне депо попередника дофаміну — леводопи — у кишечнику. З цього депо леводоба поступово надходить до дофамінергічних нейронів чорної субстанції, перетворюється в них на дофамін і починає безперервно виділятися у смугастому тілі. «Штормоподібне» виділення медіатора з подальшою його відсутністю стає неможливим. Водночас знижується чутливість дофамінових рецепторів до дофаміну завдяки його більш стабільній концентрації. Оскільки всі три процеси, які були порушені (відсутність запасів дофаміну, прискорення його секреції та підвищення чутливості до нього), усунуто, то вираженість МФ та дискінезії зменшується чи вони повністю зникають [22, 26, 27].

Клінічні переваги пролонгованої форми

Призначення леводопи/карбідопи пролонгованої дії 45 пацієнтам з тривалістю хвороби Паркінсона 2,0+2 роки зумовлювало достовірне та дозозалежне зниження кількості балів за шкалою NYUPDRS (New York University Parkinson's Disease Rating Scale) (рис. 3).

Рисунок 3 Зміна кількості балів* за шкалою NYUPDRS [28]



*всі параметри статистично значущі ($p < 0,001$), окрім порушення ходи та постуральної нестабільності на 2-му тижні.

Важлива перевага, що забезпечується препаратом пролонгованої дії, — менша варіативність концентрації леводопи у плазмі крові та більша однорідність клінічної відповіді [29]. Незважаючи на те що початок клінічної відповіді настає повільніше, препарат зменшує відповідь на пікові дози та «виснаження», що виникають при застосуванні традиційної леводопи/карбідопи. У деяких випадках, зважаючи на відстрочений початок антипаркінсонічного ефекту, особливо першого ранкового прийому, у деяких пацієнтів додатково застосовували стандартний препарат у невисоких (бустерних) дозах [23, 25, 30].

За результатами багатоцентрового подвійного сліпого дослідження за участю 202 пацієнтів із прогресуючою ХП та МФ, лікування леводопою/карбідопою пролонгованої дії значно скоротило щоденну тривалість періодів «вимкнення» та подовжило фазу «увімкнення». Відповідно до оцінок як лікарів, так і пацієнтів зафіксовано значне клінічне покращання при застосуванні пролонгованої форми порівняно зі стандартною. Пацієнти надавали перевагу першому варіанту у співвідношенні близько 2:1. При цьому частота прийому препарату була значно меншою, тоді як щоденне

застосування леводопи підвищено на 25%. Профілі безпеки обох препаратів були подібними [32].

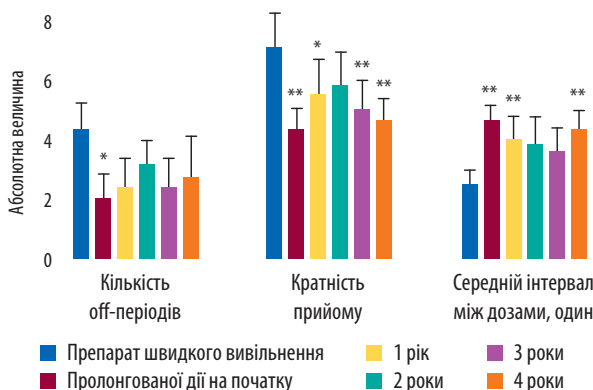
У пацієнтів із дозозалежними МФ леводопи/карбідопи пролонгованої, на відміну від леводопи/карбідопи стандартної дії, забезпечувала подовження часу «увімкнення» та зменшення кількості періодів «вимкнення» [31]. Також кращими були оцінки пацієнтів за шкалами оцінки функціонального стану. Безпека та переносимість обох препаратів були подібними. Кількість доз, які приймали протягом доби, при лікуванні препаратом пролонгованої дії, була на 15–30% меншою. Таким чином, препарат пролонгованої дії не тільки стабілізує концентрацію леводопи у плазмі крові, але й подовжує тривалість її дії. Більше того, під його впливом більшою мірою зменшувалася вираженість дистонії, що відповідає подовженню періоду «увімкнення».

Леводопи/карбідопи пролонгованої дії у клінічному дослідженні також підвищувала якість сну, за даними об'єктивного обстеження [33]. Це важливо, оскільки у пацієнтів з ХП часто відмічають відповідні порушення. Прийом препарату пролонгованої дії перед сном також полегшує ранкову дистонію — один із різновидів дискінезій періодів «вимкнення» [34].

Суттєво, що ефект леводопи/карбідопи пролонгованої дії зберігався протягом тривалого часу. Так, зменшення кількості щоденних періодів «вимкнення», кількості щоденних доз леводопи, а також збільшення середніх інтервалів між дозами виявили у >50% пацієнтів, які отримували лікування протягом 2 або 4 років [35]. Повідомляють, що застосування леводопи подовженої дії до появи МФ може запобігти розвитку цього найбільш виснажливого аспекту тривалого лікування леводопою при ХП.

Леводопи/карбідопи пролонгованої дії ефективно бореться з моторними флуктуаціями періоду «вимкнення» (off), дискінезіями періоду «увімкнення» (on) та періоду «off» (вночі). Приклад такого порівняльного дослідження леводопи/карбідопи пролонгованої дії та негайного вивільнення у пацієнтів з пізньою стадією хвороби Паркінсона (>12 років) представлений на **рис. 4**. Встановлено, що леводопи/карбідопи пролонгованої дії завдяки своїй ефективності дозволяла зменшити кратність прийомів, відповідно, збільшити інтервал між дозами [35].

Рисунок 4 Кількість щоденних періодів «вимкнення» (off), кратність прийому і середній інтервал між дозами у пацієнтів, які завершили 4-річне лікування леводопою/карбідопою швидкого вивільнення або (на вихідному рівні, через 1; 2; 3; 4 роки лікування) препаратом пролонгованої дії



(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ порівняно з леводопою/карбідопою швидкого вивільнення, тест Даннетта).

Таким чином, леводопи/карбідопи пролонгованої дії дає можливість суттєво покращити та закріпити на тривалий термін результати терапії, поліпшити задоволеність та комплаєнтність пацієнтів. Більш стала концентрація леводопи та нижча максимальна доза дозволяють забезпечити кілька переваг порівняно з формою негайного вивільнення:

- поновити ефективність терапії, коли на фоні застосування стандартного препарату з'явилися явища «виснаження», і пацієнт не відчуває ефекту прийому препарату;
- зменшити вираженість дискінезій та кількість періодів «виключення»;
- зменшити кратність прийому та величину доз, що приймають;
- в результаті пацієнт може пересуватися і виконувати повсякденні дії з відносною легкістю, часто з меншим тремором і ригідністю.

Леводопи/карбідопи пролонгованої дії рекомендують на всіх стадіях ХП: на ранніх — у якості монотерапії; на пізніх, особливо у пацієнтів з явищами «виснаження», дискінезіями пікових доз та у нічний час, — у комбінації з леводопою швидкої дії. Профіль безпеки та переносимості леводопи/карбідопи звичайного та пролонгованого вивільнення не відрізняються, і пацієнти з більшою готовністю дотримуються терапії препаратами з пролонгованою формою.

UA-LEVC-PUB-022023-035

Список використаної літератури

1. Tysnes O.B., Storstein A. (2017) Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. (Vienna)*, 124(8): 901–905.
2. Lees A.J., Hardy J., Revesz T. (2009) Parkinson's disease. *Lancet*, 373(9680): 2055–2066.
3. Poewe W. (2008) Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 15(Suppl. 1): 14–20.
4. Greenland J.C., Williams-Gray C.H., Barker R.A. (2019) The clinical heterogeneity of Parkinson's disease and its therapeutic implications. *Eur. J. Neurosci.*, 49(3): 328–338.
5. Lang A.E. (2007) The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology*, 68(12): 948–952.
6. Bezard E. (2013) Experimental reappraisal of continuous dopaminergic stimulation against L-dopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 28: 1021–1022.
7. Cerri S., Blandini F. (2020) An update on the use of non-ergot dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.*, 21: 2279–2291.
8. Cabreira V., Soares-da-Silva P., Massano J. (2019) Contemporary Options for the Management of Motor Complications in Parkinson's Disease: Updated Clinical Review. *Drugs*, 79(6): 593–608.
9. Ahlskog J.E., Muenter M.D. (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov. Disord.*, 16: 448–458.
10. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 351: 2498–2508.
11. Cilia R., Akpalu A., Sarfo F.S. et al. (2014) The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: Insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*, 137: 2731–2742.
12. Schapira A.H.V., Emre M., Jenner P., Poewe W. (2009) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 16: 982–989.
13. Sharma J.C., Ross I.N., Rascol O., Brooks D. (2008) Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. *Eur. J. Neurol.*, 15(5): 493–496.

14. Warren Olanow C., Kieburtz K., Rascol O. et al. (2013) Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 28(8): 1064–1071.
15. Doi H., Sakakibara R., Sato M. et al. (2012) Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 319(1–2): 86–88.
16. Ku S., Glass G.A. (2010) Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 25: 1177–1182.
17. Kwon D.K., Kwatra M., Wang J., Ko H.S. (2022) Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies. *Cells*, 11(23): 3736.
18. Hauser R.A. (2009) Levodopa: past, present, and future. *Eur. Neurol.*, 62(1): 1–8. doi: 10.1159/000215875.
19. Contin M., Martinelli P. (2010) Pharmacokinetics of levodopa. *J. Neurol.*, 257: S253–S261.
20. AlDakheel A., Kalia L.V., Lang A.E. (2014) Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics*, 11: 6–23.
21. Lee T.K., Yanke E.L. (2021) A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 8: 222.
22. Fahn S. (2006) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 71: 1–15.
23. Hsu A., Yao H.M., Gupta S., Modi N.B. (2015) Comparison of the pharmacokinetics of an oral extended-release capsule formulation of carbidopa-levodopa (IPX066) with immediate-release carbidopa-levodopa (Sinemet®), sustained-release carbidopa-levodopa (Sinemet® CR), and carbidopa-levodopa-entacapone (Stalevo®). *J. Clin. Pharmacol.*, 55(9): 995–1003.
24. Aradi S.D., Hauser R.A. (2020) Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 17: 1339–1365.
25. LeWitt P.A. (1992) Clinical studies with and pharmacokinetic considerations of sustained-release levodopa. *Neurology*, 42(1 Suppl. 1): 29–32.
26. Margolesky J., Singer C. (2017) Extended-release oral capsule of carbidopa-levodopa in Parkinson disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 11. doi: 10.1177/1756285617737728.
27. Карабань І.Н. (2018) Леводопа/карбидопа пролонгированного высвобождения в лечении болезни Паркинсона. *Международ. неврол. журн.*, 3(97): 48–58.
28. Olanow C.W., Nakano K., Nausieda P. et al. (1991) An open multicenter trial of Sinemet CR in levodopa-naïve Parkinson's disease patients. *Clin. Neuropharmacol.*, Jun; 14(3): 235–40.
29. LeWitt P.A., Nelson M.V., Berchou R.C. et al. (1989) Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology*, 39(11 Suppl. 2): 45–53.
30. Deleu D., Jacques M., Michotte Y., Ebinger G. (1989) Controlled-release carbidopa/levodopa (CR) in parkinsonian patients with response fluctuations on standard levodopa treatment: clinical and pharmacokinetic observations. *Neurology*, 39(11 Suppl.2): 88–92.
31. Wolters E.C., Tessalear H.J. (1996) International (NL-UK) double-blind study of Sinemet CR and standard Sinemet (25/100) in 170 patients with fluctuating Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 243(3): 235–240.
32. Hutton J.T., Morris J.L., Bush D.F. et al. (1989) Multicenter controlled study of Sinemet CR vs Sinemet (25/100) in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 39(11 Suppl. 2): 67–72.
33. Gros P., Mery V.P., Lafontaine A.L. et al. (2016) Obstructive sleep apnoe in Parkinson's disease patients: effect of Sinemet CR taken at bedtime. *Sleep Breath*, 20(1): 205–212. doi: 10.1007/s11325-015-1208-9.
34. Rascol O., Perez-Lloret S., Ferreira J.J. (2015) New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov. Disord.*, 30: 1451–1460.
35. Cedarbaum J.M., Silvestri M., Clark M. et al. (1990) Results of long-term treatment with controlled-release levodopa/carbidopa (Sinemet CR). *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.*, 2(3): 205–213.

Improvement of the results of the therapy of Parkinson's disease with the use of the drug levodopa of prolonged action

I.M. Karaban

Dmitro F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Approximately 60–80% of patients with Parkinson's disease (PD) develop motor complications (fluctuations and dyskinesias) caused by levodopa, with 30% developing after only 3 years of treatment. Pulsatile stimulation of receptors is the main mechanism involved in the occurrence of these complications, so it is more appropriate to consider them as a result of the method of administration, rather than as an intrinsic effect of levodopa. Thus, with the development of the disease, its effectiveness decreases due to a short half-life and constant fluctuations in plasma concentration. More stable and longer concentrations of levodopa in plasma compared to other forms is provided by oral extended-release formulation of carbidopa-levodopa. Although the onset of clinical response is slower, it reduces the peak dose responses and «wearing-out» that occurs with conventional carbidopa/levodopa. According to the results of a multicenter, double-blind study, treatment with a long-acting formulation significantly reduced the daily duration of «off» periods and prolonged the «on» phase, providing a significant clinical improvement. At the same time, the frequency with which medicines should be taken, was more lower. Other studies show an improvement in the quality of sleep and long-term maintenance of its effect for years. Moreover, the extended-release formulation is able to prevent the appearance of motor complications. Levodopa of prolonged action is recommended for all stages of PD. In the early phase — as monotherapy, in the late, especially in patients with «exhaustion» phenomena, dyskinesias of peak doses and at night — in combination with other antiparkinson drugs.

Key words: Parkinson's disease, carbidopa, levodopa extended-release, motor complications, dyskinesias, motor fluctuations, dyskinesias of peak doses, duration of effect.

Інформація про автора:

Карабань Ірина Миколаївна — доктор медичних наук, професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Карабань Ірина Миколаївна
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

Information about the author:

Karaban Iryna M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of clinical physiology and pathology of the extrapyramidal nervous system of the Dmitro F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Iryna Karaban
04114, Kyiv, Vyshgorodska str., 67

Надійшла до редакції/Received: 25.12.2022

Прийнято до друку/Accepted: 28.12.2022



Екватор

лізиноприл + амлодипін

- ✓ Синергізм між компонентами при зниженні АТ
- ✓ Обидва компоненти покращують ендотеліальну функцію та уповільнюють атеросклероз
- ✓ Обидва компоненти захищають головний мозок, нирки і серце у пацієнтів з АГ

**ВІЛЬНИЙ ДО РЕАЛІЗАЦІЇ
НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ**



**Утричі
більше
аргументів!**

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Екватор

Склад: діючі речовини: лізиноприл, амлодипін. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів, лізиноприл і амлодипін. Код АТХ С09В В03. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих. Замісна терапія для пацієнтів з адекватним контролем артеріального тиску на тлі одночасного прийому лізиноприлу та амлодипіну в зазначених дозах. **Протипоказання.** Пов'язані з лізиноприлом: підвищена чутливість до лізиноприлу або до будь-якого іншого інгібітора АПФ; ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням інгібітора АПФ, в анамнезі; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; вагітність або період планування вагітності, період годування грудьми; одночасне застосування Екватору з лікарськими засобами, які містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <math><60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2</math>); одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном; не рекомендується починати прийом Екватору раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Пов'язані з амлодипіном: підвищена чутливість до амлодипіну або до будь-яких інших похідних дигідропіридину; тяжка артеріальна гіпотензія; шок (у т. ч. кардіогенний); обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (стеноз аортального клапана тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Пов'язані з лікарським засобом Екватор: усі зазначені вище протипоказання, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються комбінованого препарату Екватор; підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин препарату Екватор. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 1 таблетка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. **Р. п. МОЗ України:** № UA/3211/01/01 від 25.01.2022 р.; № UA/3211/01/02 від 25.01.2022 р.; № UA/3211/01/03 від 11.05.2018 р. Інструкцію затверджено/Зміни внесені: Наказ МОЗ України № 149 від 23.01.2020 р. № 149.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Екватор: сучасне та майбутнє управління факторами серцево-судинного ризику

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Згідно з Дослідженням глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease Study 2019) підвищений систолічний артеріальний тиск є провідним фактором ризику смерті в усьому світі. Україна із показником смертності, що зумовлений цим фактором ризику, — 552,57 на 100 тис. населення, займає дуже несприятливе положення серед інших країн. Між тим медикаментозне зниження артеріального тиску базується на найбільшій кількості результатів рандомізованих контрольованих досліджень у клінічній медицині. Надавати перевагу згідно з провідними настановами слід подвійній комбінації, у яку входять засіб, що впливає на ренін-ангіотензинову систему, та блокатор кальцієвих каналів або діуретик. Ці комбінації тепер широко доступні в одній таблетці та в діапазоні доз, що сприяє спрощенню лікування, гнучкому призначенню та титруванню від нижчих до вищих доз.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — найпоширеніше серцево-судинне захворювання, яке уражує 30–50% дорослого населення в усьому світі [1]. Її вважають основним фактором ризику розвитку інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої (СН) та ниркової недостатності, захворювання периферичних артерій, аневризми аорти, фібриляції передсердь та когнітивної дисфункції/деменції [2].

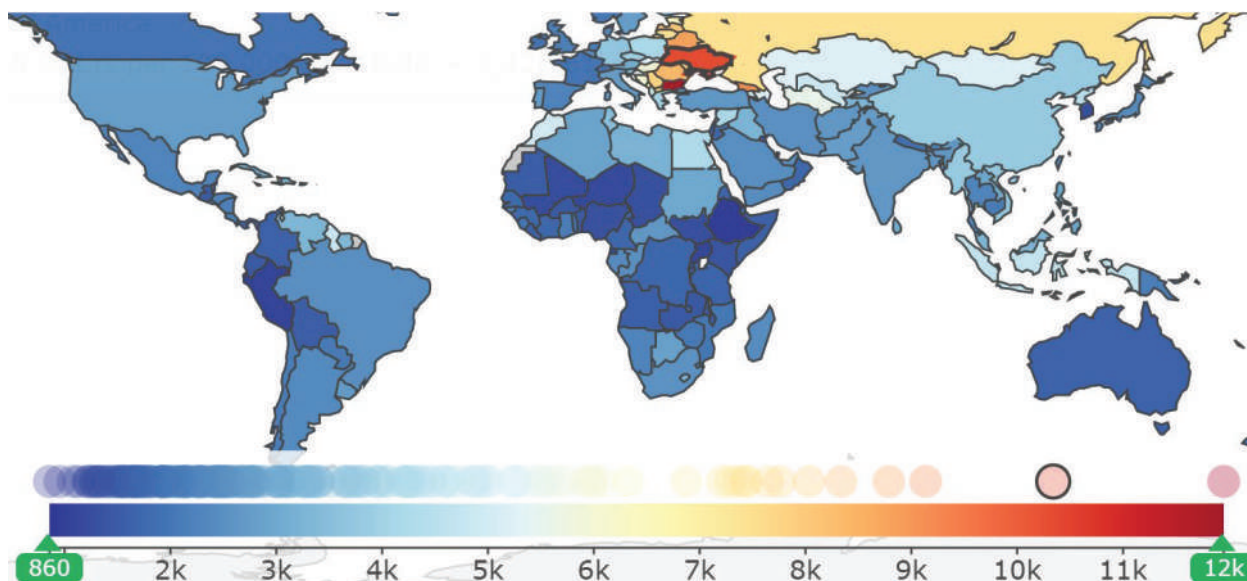
АГ можна легко виявити та лікувати в закладах первинної медичної допомоги. Однак контроль над АГ залишається серйозною проблемою. Так, згідно з даними Дослідження глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease Study 2019) підвищений систолічний артеріальний тиск (АТ) (≥ 110 – 115 мм рт. ст.) є провідним фактором ризику смерті в усьому світі [3].

Україна із показником смертності, що зумовлений цим фактором ризику, — 552,57 на 100 тис. населення, займає дуже несприятливе положення серед інших країн. Різниця ще більш разюча стосовно років життя з поправкою на ін-

валідність (Disability-Adjusted Life Year — DALY). Так, Україна (10 340 на 100 тис.) у 2019 р. займала 2-ге місце у світі після Болгарії (11 951 на 100 тис.) за внеском підвищеного систолічного АТ в якості фактора ризику за кількістю DALY (рис. 1). Серед інших чинників ризику його частка в загальній кількості DALY становить 21% (www.healthdata.org).

В Україні у 2016 р. у близько 12 млн осіб діагностували АГ. Серед дорослих пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями такі хворі становили 46,8%, і, за деякими даними, тільки 20% з них досягали цільового рівня АТ [4]. Така нездатність досягти контролю АТ у більшості пацієнтів із АГ свідчить про те, що існуюча стратегія лікування не працює і потрібен інший підхід. При цьому однією з провідних причин вважають недотримання режиму лікування. Так, лабораторне визначення концентрації призначених ліків у крові свідчить, що лише близько половини пацієнтів дійсно їх приймають [5–7]. Однак 81,8% опитаних позитивно відповіли на запитання щодо прийому [6].

Рисунок 1 Стандартизований показник DALY (на 100 тис.), що зумовлений одним із факторів ризику, — підвищеним систолічним АТ, у населення країн світу у 2019 р. (www.healthdata.org)



У настанові Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension — ESC/ESH) 2018 р. з лікування АГ [8] виділено переважні причини незадовільної ситуації із досягненням цільових рівнів АТ:

- неналежне оновлення лікування (відсутність його корекції з підвищенням доз, призначенням комбінованої терапії тощо) за недостатнього контролю АГ;
- недостатнє застосування комбінованої терапії, адже монотерапія, ймовірно, є недостатньою для більшості пацієнтів, тож майже всі пацієнти в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) потребували комбінацій лікарських засобів для контролю АГ;
- складність поточних стратегій лікування та їх недотримання у зв'язку з кількістю призначених таблеток (зазвичай становить <10% при застосуванні однієї, ≈20% — двох, ≈40% — трьох та ще більше — ≥5 таблеток [9]).

Окремо виділяють таке явище, як «терапевтична інерція» — небажання або нездатність оновлювати та доповнювати схему лікування навіть за її неефективності [10].

Зниження АТ на 20/10 мм рт. ст. пов'язане зі зменшенням серцево-судинного ризику на 50% [11].

Між тим медикаментозне зниження АТ базується на дуже ґрунтовних доказах, підкріплених найбільшою кількістю результатів РКД у клінічній медицині [8]. Метааналізи РКД за участю сотень тисяч пацієнтів свідчать, що зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. або діастолічного АТ (ДАТ) на 5 мм рт. ст. пов'язане зі зниженням усіх великих кардіоваскулярних подій (КВП) на ≈20%, смертності від усіх причин — на 10–15%, інсульту — на ≈35%, коронарних подій — на ≈20%, СН — на ≈40%.

Згідно з настановою ESC/ESH у більшості пацієнтів лікування починають з однієї таблетки, що містить два препарати, для підвищення швидкості, ефективності та прогнозованості контролю АТ.

Тож більшості пацієнтів з АГ монотерапія не підходить. Вона може бути доцільною у хворих із високим нормальним АТ або у слабких пацієнтів літнього віку, але це малоймовірно для осіб із початковим САТ >150 мм рт. ст., які потребують зниження АТ на ≥20 мм рт. ст. Початкова комбінована терапія незмінно ефективніша щодо зниження АТ, ніж монотерапія: навіть при застосуванні в низьких дозах вона зазвичай більш ефективна, ніж монотерапія в максимальних дозах [8].

Надавати перевагу подвійній комбінації, у яку входять засіб, що впливає на ренін-ангіотензинову систему (РАС), та блокатор кальцієвих каналів (БКК) або діуретик, — таку рекомендацію (під № 25) містить настанова ESC/ESH [8]. Ці комбінації тепер широко доступні в одній таблетці та в діапазоні доз, що сприяє спрощенню лікування, гнучкому призначенню та титруванню від нижчих до вищих доз, зазначено в документі. Комбінована терапія, яка включає інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) з БКК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком, є взаємодоповнювальною, оскільки і БКК, і діуретики активують РАС. Урівноважувати цей активуючий ефект покликані іАПФ або БРА. Ці комбінації також обмежать потенційні побічні ефекти, пов'язані з монотерапією діуретиками або БКК, знижуючи ризик роз-

витку гіпокаліємії через діуретики та поширеність периферичних набряків внаслідок прийому БКК.

Ідеальною названа терапія фіксованою комбінацією засобом, що впливає на РАС, та БКК у настанові Міжнародного товариства артеріальної гіпертензії (International Society of Hypertension) [12].

У разі неефективності терапії подвійною комбінацією засобом, що впливає на РАС, та БКК, до неї додають діуретик. Потрійна комбінація забезпечує досягнення цільового АТ у 80% пацієнтів. У той самий час пацієнти з неефективністю такої терапії вважатимуться такими, що мають резистентну АГ.

Зокрема, фіксована комбінація лізиноприл 10/20 мг + амлодипін 5/10 мг (Екватор, компанія «Гедеон Ріхтер») вивчена в багатьох дослідженнях. Так, у дослідженні ALFESS рівень АТ знизився до нормальних значень у більшості пацієнтів вже на 4-му тижні лікування [13]. Зниження АТ було статистично достовірним і клінічно значущим як при офісному вимірюванні, так і при оцінюванні за методом добового моніторування АТ. За даними проведеного в Україні дослідження АЛЬЯНС, прийом препарату Екватор впродовж 2 міс у пацієнтів із вперше виявленою чи неконтрольованою попереднім лікуванням АГ зумовив досягнення цільового рівня АТ у 57,1% хворих. У середньому рівень систолічного АТ знизився на 36,9, а діастолічного — на 16,7 мм рт. ст. [14].

Як іАПФ, так і БРА є одними з найпоширеніших класів антигіпертензивних препаратів. Вони мають подібну між собою та з іншими основними класами препаратів ефективність щодо серйозних серцево-судинних подій і смертності. І хоча безпосереднє порівняння між собою за ефективністю класів антигіпертензивних засобів ускладнено дизайном досліджень, можна стверджувати, що переваги БКК у профілактиці інсульту вдало доповнюють видатну здатність іАПФ запобігати розвитку СН та ІХС [15] (рис. 2).

Відсутність різниці між іАПФ та БРА щодо безпеки, а також зниження смертності від усіх причин та частоти інфаркту міокарда підтверджено результатами метааналізу [16]. Тож пригнічення РАС є частиною стратегії лікування багатьох груп пацієнтів (наприклад з цукровим діабетом, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), протеїнурією).

Так, засоби, що впливають на РАС, знижують альбумінурію більше, ніж інші антигіпертензивні препарати, і є ефективними щодо затримки прогресування діабетичної та недіабетичної хронічної хвороби нирок (ХХН). Недавній метааналіз показав, що вони є єдиними антигіпертензивними засобами із доказами зниження ризику розвитку термінальної ниркової недостатності [17].

Про статистично значуще значне зниження протеїнурії під впливом лізиноприлу повідомляють десятки досліджень [18]. Їх проводили у пацієнтів з діабетичною нефропатією, протеїнурією внаслідок есенціальної АГ, з іншими ХХН (мембранозна гломерулопатія, хронічний пієлонефрит, мембранопроліферативна, клубочкова нефропатія, IgA-нефропатія, гіпертонічний гломерулосклероз, полікістоз нирок у дорослих, вогнищевий гломерулосклероз, спадковий нефрит).

Порівняно з БРА лізиноприл за впливом на протеїнурію (або альбумінурію) та швидкістю клубочкової фільтрації подібний до ірбесартану та валсартану, але значно кращий за лозартан і кандесартан. Хоча БКК теж знижують протеїнурію, але лізиноприл значно переважає їх у цьому відношенні [18].

РКД [19] свідчить про значне зниження фракції мігральної регургітації у пацієнтів, які приймали лізиноприл, протя-

Рисунок 2 Зведені результати прямого порівняння іАПФ (А) та БКК (Б) щодо інших класів антигіпертензивних препаратів відносно 7 результатів (жовтий колір — несуттєві відмінності в ризику, зелений — статистично значно нижчий ризик певного результату, червоний — значно вищий ризик певного результату. Два різних кольори вказують на різні значення при порівнянні в моделі випадкових (нижній правий трикутник) і фіксованих ефектів (верхній, лівий трикутник) [15]

іАПФ порівняно з:						
	Діуретики	Блокатори β-адренорецепторів	БКК	БРА	Усі	Плацебо
Інсульт		Невідомо				
ІХС		Невідомо				
СН		Невідомо				
Інсульт + ІХС		Невідомо				
Інсульт + ІХС + СН		Невідомо				
Смерть внаслідок серцево-судинних подій						
Смерть від усіх причин						
А						
БКК порівняно з:						
	Діуретики	Блокатори β-адренорецепторів	іАПФ	БРА	Усі	Плацебо
Інсульт						
ІХС						
СН						
Інсульт + ІХС						
Інсульт + ІХС + СН						
Смерть внаслідок серцево-судинних подій						
Смерть від усіх причин						
Б						

гом 1 року спостереження. Є також дані про значне сповільнення прогресування ретинопатії, швидкість якої була вдвічі нижчою в групі лізиноприлу порівняно з плацебо (відносний ризик 0,50; $p=0,02$), а прогресування до проліферативної ретинопатії також було значно уповільненим [20].

Є навіть досить обнадійливі дані щодо профілактики розвитку цукрового діабету під впливом лізиноприлу. Так, під його впливом (але не при прийомі лозартану) підвищувалася чутливість до інсуліну [21], а також виявлено значне зниження ризику розвитку цукрового діабету в групі лізиноприлу порівняно з групою хлорталідону ($p<0,001$) [22]. У перехресному РКД 33 чоловіки з ідіопатичною олігоспермією були рандомізовані для прийому лізиноприлу або плацебо. Виявлено, що лізиноприл спричинив нормалізацію параметрів сім'яної рідини у 53,6% учасників [23]. Покращання ендотеліальної функції та уповільнення атеросклеротичної трансформації артерій під впливом фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін (Екватор) дозволяє зменшити вираженість еректильної дисфункції та покращити сексуальну функцію у чоловіків [24].

іАПФ та БРА також показані після інфаркту міокарда та пацієнтам із хронічною СН зі зниженою фракцією викиду, які є частими ускладненнями АГ. Вони ефективні в запобіганні або регресії ураження органів внаслідок АГ, зокрема гіпертрофії ЛШ [15]. Комбінована терапія засобом, що впливає на РАС, та БКК амлодипіном сприяє покращанню швидкості трансмітрального кровотоку пропорційно до ступеня зниження АТ [25]. Ще одне дослідження свідчить про високу антигіпертензивну активність фіксованої комбінації лізиноприлу та амлодипіну у пацієнтів з ІХС після аортокоронарного шунтування [26].

БКК також ефективні, причому більшою мірою, ніж блокатори β-адренорецепторів, щодо уповільнення прогресування атеросклерозу коронарних артерій, зниження гіпертрофії ЛШ і протеїнурії [27]. Їм надають пріоритет при лікуванні стенокардії, особливо в поєднанні з АГ. Рекомендації щодо гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (NSTEMI-ACS) 2014 р. рекомендують БКК, зокрема дигідропіридинові (амлодипін, ніфедипін), окремо або в комбінації з нітратами тривалої дії [28].

Зокрема, амлодипін пропонують в якості засобу першого вибору при лікуванні стенокардії у пацієнтів, які потребують контролю АТ. Ефект тривалої дії також дає перевагу для поліпшення комплаєнсу пацієнта в дотриманні лікування. Одноразова добова доза (можна регулювати від 5 до 15 мг) виявилася безпечною та ефективною [29].

Лікування амлодипіном також значно знизило ризик розвитку подагри порівняно з хлорталідоном або лізиноприлом. Про це свідчать результати вторинного аналізу даних учасників дослідження ALLHAT [30]. Встановлено потенційну клінічну користь цього препарату для контролю АТ у пацієнтів із ризиком розвитку подагри. Примітно, що ефекти були найсильнішими після 1 року спостереження. При цьому вищий ризик подагри серед учасників, які отримували хлорталідон, узгоджується з попередніми повідомленнями про сприяння реабсорбції сечової кислоти в проксимальному каналці під впливом тіазидів. Цей надлишок сечової кислоти зумовлює підвищений ризик розвитку подагри, а також підвищену частоту нападів. У той самий час є дані, що БКК можуть пригнічувати реабсорбцію сечової кислоти, посилюючи її виведення [31].

Цікаво, що лізиноприл та БКК вивчають в якості «сенелітиків» (*лат. senilis* — старечий). Так, у найсвіжішому огляді антивікових ефектів препаратів, схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration), зазначено, що лізиноприл може допомогти стабілізувати геномну цілісність, збільшити силу та витривалість м'язів, тоді як БКК — чинити позитивний вплив на ендотеліальну функцію, запальні процеси, виробництво колагену і протеогліканів [32]. Тож цілком ймовірно, що в недалекому майбутньому, ідентифікувавши деякі молекулярно-генетичні фактори ризику, пацієнтам з превентивною метою призначатимуть препарати для запобігання несприятливим подіям на рівні клітинного метаболізму та сигнальних систем.



Список використаної літератури

- Zhou B., Perel P., Mensah G.A. et al. (2021) Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.*, 18: 785–802.
- Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al. (2014) Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*, 383: 1899–1911.
- GBD 2019 Risk Factors Collaborators (2020) Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258): 1223–1249.
- Niushko T.Y., Tarasiuk O.K., Sikalo Y.K. (2020) The effectiveness of combined anti-hypertensive treatment in patients with essential hypertension of the ii-nd stage depending on the type of daily blood pressure profile and the type of remodelling of the left ventricle. *Wiad. Lek.*, 73(1): 46–51.
- Wata D., Ogwu J., Dunford L. et al. (2023) Utilizing quantitative dried blood spot analysis to objectively assess adherence to cardiovascular pharmacotherapy among patients at Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *PLoS One*, 18(1): e0280137.
- Alalqa A., Lawson G., Obaid Y. et al. (2021) Adherence to cardiovascular pharmacotherapy by patients in Iraq: A mixed methods assessment using quantitative dried blood spot analysis and the 8-item Morisky Medication Adherence Scale. *PLoS One*, 16(5): e0251115.
- Jung O., Gechter J.L., Wunder C. et al. (2013) Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J. Hypertens.*, 31(4): 766–774.
- 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.
- Gupta P., Patel P., Strauch B. et al. (2017) Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*, 70(5): 1042–1048.
- Conn V.S., Ruppert T.M., Chase J.A. et al. (2015). Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr. Hypertens. Rep.*, 17: 94.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al., Prospective Studies Collaboration (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360: 1903–1913.
- Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. (2020) International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J. Hypertens.*, 38(6): 982–1004.
- Farsang C., Görgy A., Kovács P. et al. (2009) The effectivity and safety of Amlodipine-Lisinopril Fix-combination in patients with ESsential hypertension (ALFESS study). *Hypertonia es nephrologia*, 13(3): 81–87.
- Долженко М.М., Нудченко А.А., Бондарчук С.А. та ін. (2013) Дослідження АЛЬЯНС: оцінка ефективності фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін у хворих на артеріальну гіпертензію на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування. *Укр. мед. часопис*, 3(95): www.umj.com.ua/article/60999.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. (2015) Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J. Hypertens.* 33(7): 1321–1341.
- Wang G.M., Li L.J., Tang W.L. et al. (2020) Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10(10): CD012569.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. (2017) Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.*, 35(11): 2150–2160.
- Sadat-Ebrahimi S.R., Parnianfar N., Vahed N. et al. (2018) An evidence-based systematic review of the off-label uses of lisinopril. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 84(11): 2502–2521. doi: 10.1111/bcp.13705.
- Wong G.C., Marcotte F., Rudski L.G. (2006) Impact of chronic lisinopril therapy on left atrial volume versus dimension in chronic organic mitral regurgitation. *Can. J. Cardiol.*, 22: 125–129.
- Chaturvedi N., Sjolie A.-K., Stephenson J.M. et al. (1998) Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *The Lancet*, 351: 28–31.
- Fogari R., Zoppi A., Corradi L. et al. (1998) Comparative effects of lisinopril and losartan on insulin sensitivity in the treatment of non diabetic hypertensive patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 46: 467–471.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The anti-hypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *ACC Curr. J. Rev.*, 12: 37.
- Mbah A.U., Ndukwu G.O., Ghasi S.I. et al. (2012) Low-dose lisinopril in normotensive men with idiopathic oligospermia and infertility: a 5-year randomized, controlled, crossover pilot study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 91: 582–589.
- Романюк М.Г., Корниенко А.М. (2009) Влияние комбинированного препарата Экватор на кавернозный кровоток у мужчин с эректильной дисфункцией. *Укр. мед. часопис*, 6(74): www.umj.com.ua/article/2941.
- Solomon S.D., Verma A., Desai A. et al.; Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators (2010) Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension*, 55(2): 241–248.
- Panov A.V., Alugishvili M.Z., Abesadze I.T. et al. (2015) The Antihypertensive Effect of the Fixed Combination of Amlodipine and Lisinopril in Patients With Coronary Heart Disease After Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologija*, 55(6): 27–33.
- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension (2013) Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.*, 31(10): 1925–1938.
- Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. (2014) AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American heart association Task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 64: e139–e228.
- Singh J., Elton A., Kwa M. (2023) Comparison of various calcium antagonist on vasospastic angina: a systematic review. *Open Heart.*, 10(1): e002179.
- Juraschek S.P., Simpson L.M., Davis B.R. et al. (2020) The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J. Hypertens.*, 38(5): 954–960.
- Chanard J., Toupance O., Lavaud S. et al. (2003) Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 18: 2147–2153.
- Thanapairoje K., Junsiratrakhoon S., Wichaiyo S. et al. (2023) Anti-ageing effects of FDA-approved medicines: a focused review. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, Jan. 13. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0242.

Метформін — препарат першої лінії антигіперглікемічної терапії: від механізмів дії до рекомендацій NICE

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Анотація. Цукровий діабет залишається однією з центральних тем у сфері охорони здоров'я. Відомі міжнародні організації рекомендують метформін в якості основного перорального антигіперглікемічного препарату на додаток до контролю способу життя. Антигіперглікемічна дія метформіну реалізується в печінці завдяки істотному зменшенню запасів пірувату та дигідроксіацетонфосфату, які є основними субстратами глюконеогенезу. Виявлення у метформіну різноманітної плейотропної активності, включаючи противірусну, антибактеріальну, протиракову, протизапальну та антивікову дію, стало підґрунтям для його застосування у пацієнтів з різноманітною супутньою патологією. Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я та удосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence) метформін слід розглядати як антигіперглікемічний препарат першої лінії у хворих з надмірною масою тіла, ожирінням, а також в осіб, що не мають надмірної маси тіла. Метформіну притаманні додаткові кардіопротекторні властивості, його можна комбінувати з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та застосовувати при супутній помірній нирковій недостатності.

Ключові слова: цукровий діабет, метформін, рекомендації NICE.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з центральних тем у сфері охорони здоров'я протягом декількох десятиліть. Це хронічне метаболічне захворювання впевнено утримує статус «неінфекційної епідемії», руйнуючи життя кожного десятого дорослого віком 20–79 років. Згідно з останніми оцінками Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation — IDF) у 2021 р. в усьому світі ЦД відмічають у 537 млн осіб і, за прогнозами, цей показник зростає до 643 млн у 2030 р. та становитиме 783 млн у 2045 р. Також невпинно збільшується кількість осіб, схильних до виникнення ЦД через порушення толерантності до глюкози: у 2021 р. цей стан діагностували у 541 млн осіб [1]. Крім невпинного зростання поширеності, ЦД вкрай негативно впливає на тривалість життя: за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 р. ЦД зайняв 9-те місце в рейтингу основних причин смерті в усьому світі [2]. Крім того, нещодавно опубліковані дослідження довели, що ризик померти від COVID-19 або бути госпіталізованим з приводу тяжкого перебігу COVID-19 у хворих на ЦД у 2,3 та 3,6 рази відповідно перевищує такий в осіб, які не мають цієї метаболічної патології [3, 4].

Фінансові, економічні та соціальні масштаби глобальної епідемії ЦД стали приводом для пошуку, синтезу та виявлення ефективних та безпечних способів зниження рівня глікемії та інсулінорезистентності, попередження потенціальних ускладнень ЦД (серцево-судинних, ниркових, офтальмологічних, ендокринологічних, неврологічних та ін.). Майже серед 11 різноманітних фармакологічних класів препаратів, здатних знижувати рівень глікемії, один препарат є найбільш рекомендованим: більшість авторитетних міжнародних діабетичних організацій, таких як IDF [5], Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association) [6], Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes) [7], Національний інститут здоров'я та удосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) [8], рекоменду-

ють метформін в якості основного перорального антигіперглікемічного препарату (АГП) на додаток до контролю способу життя. Рекомендації такого федерального американського консультативного комітету, як Національна комісія з клінічної допомоги (National Clinical Care Commission), передбачають широке застосування метформіну в осіб з переддіабетом з метою попередження розвитку ЦД [9]. Такі наполегливі рекомендації зумовили те, що зараз в усьому світі метформін приймають >120 млн хворих на ЦД [10].

Метформін: ключові механізми дії

На відміну від хибних уявлень, фармакологічна дія метформіну розгортається не в підшлунковій залозі та не пов'язана зі стимуляцією інсулярного апарату: основний антигіперглікемічний ефект метформіну реалізується в печінці, на рівні мітохондрій гепатоцитів (рис. 1) [11]. Надходячи в гепатоцит за допомогою білків-транспортів органічних катіонів (ОСТ1), метформін на молекулярному рівні пригнічує комплекс I дихального ланцюга мітохондрій у печінці, що зумовлює зниження рівня аденозинтрифосфату (АТФ), підвищення концентрації аденозинмонофосфату (АМФ) та аденозиндифосфату (АДФ), і призводить до інгібування активності глюконеогенезу. Зростаюча концентрація АМФ сприяє інгібуванню аденілатциклази, поєднаної з рецептором глюкагону, з наступним зниженням активності сигнального шляху цАМФ/протеїнкіназа А, що також сприяє блокуванню глюконеогенезу. З іншого боку, метформін-індуковане підвищення співвідношення АМФ/АТФ зумовлює зростання вмісту АМФ-активованої протеїнкінази (АМФК) з послідовним пригніченням ліпогенезу та активацією окиснення жирних кислот завдяки АМФК-індукованому інгібуванню ацетил-СоА-карбоксилази. Це відбувається через інгібування мітохондріальної гліцерофосфатдегідрогенази та накопичення гліцеральдегід 3-фосфату, відновленого нікотинамідаденіндинуклеотиду, а також зниження вмісту дигідроксіацетонфосфату, нікотинамідаденіндинуклеотиду і пірувату. Завдяки істотному зменшенню запасів пірувату та дигідроксіацетонфосфату, які є основними субстратами глю-

конеогенезу, значно знижується кількість глюкози, що утворюється в печінці [11].

Метформін також притаманна непряма антигіперглікемічна дія та здатність зменшувати вираженість інсулінорезистентності завдяки підвищенню чутливості гепатоцитів, адипоцитів та м'язової тканини до інсуліну, уповільненню всмоктування вуглеводів на рівні тонкого кишечнику [12]. Підвищуючи чутливість тканин до інсуліну, знижуючи глюкозо- та ліпотоксичність, метформін опосередковано покращує секрецію інсуліну та сприяє збереженню секреторного потенціалу β-клітин підшлункової залози [11].

Метформін, або «ліки від усіх хвороб»

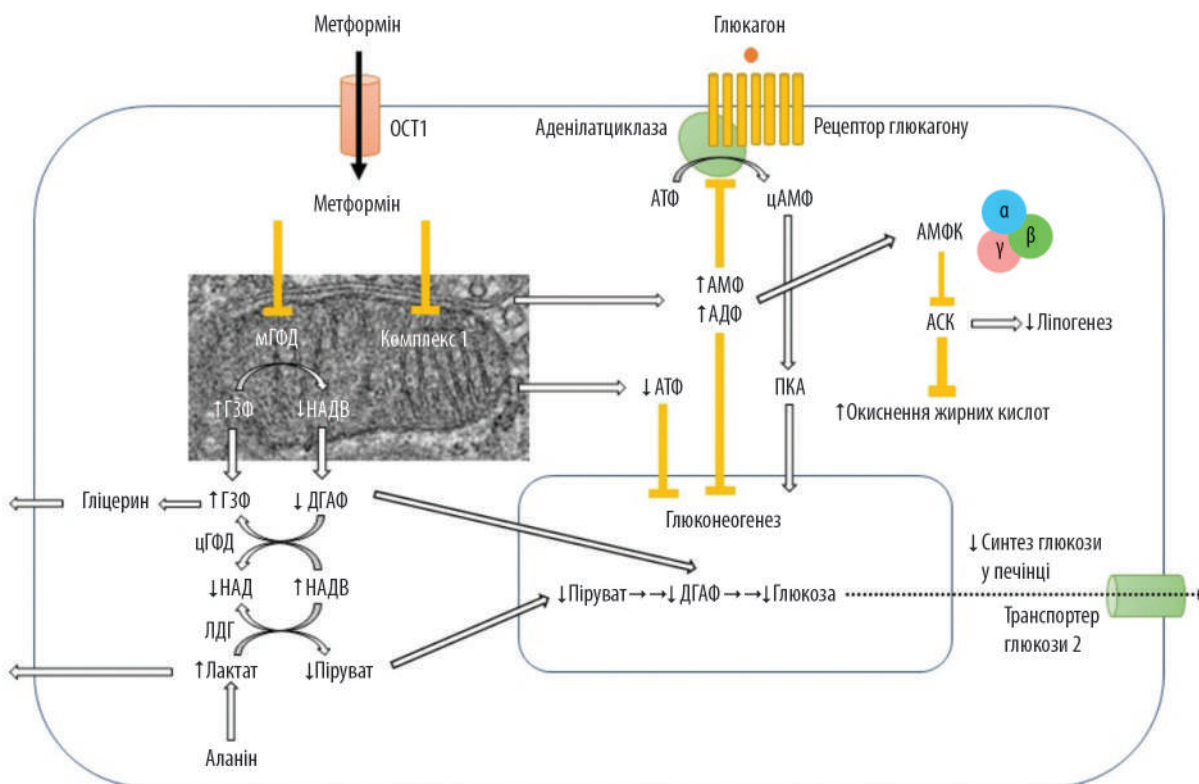
Виявлення у метформіну різноманітної плейотропної активності, включаючи противірусну, антибактеріальну, протиракову, протизапальну та антивікову дію [12], стало своєрідним підґрунтям для його застосування у пацієнтів із різноманітною супутньою патологією. Метформін визнаний препаратом вибору для хворих на ЦД з надмірною масою тіла через його здатність зменшувати масу тіла та знижувати ризик розвитку мікросудинних ускладнень [13]. Терапія метформіном асоційована з поступовим зниженням мікросудинного ризику, а також зниженням вірогідності виникнення інфаркту міокарда в осіб із переддіабетом [14].

У нещодавно опублікованому метааналізі, в якому порівнювали ризик розвитку кардіоваскулярних та ниркових ускладнень на тлі прийому різноманітних АГП, отримані цікаві факти. Так, вірогідність виникнення тяжких небажаних серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events — MACE) вірогідно знижується при прийомі агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), інгібіторів натрійза-

лежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), піоглітазону та метформіну, але застосування метформіну асоціюється зі зниженням ризику MACE на 40% (відношення шансів Мантеля — Гензеля (ВШ МГ) 0,60; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,47–0,80), тоді як при застосуванні арГПП-1 він знижується лише на 11% (ВШ МГ 0,89; 95% ДІ 0,84–0,94), іНЗКТГ-2 — на 10% (ВШ МГ 0,90; 95% ДІ 0,84–0,96), піоглітазону — на 15% (ВШ МГ 0,85; 95% ДІ 0,74–0,97). Крім цього, терапія іНЗКТГ-2 супроводжується посиленням альбумінурії (ВШ МГ 0,67; 95% ДІ 0,55–0,80) та подвоєнням сироваткового рівня креатиніну (ВШ МГ 0,58; 95% ДІ 0,44–0,79). Застосування секретогогів інсуліну (глімепірид, глібенкламід, гліпізид, толбутамід), навпроти, асоціюється з достовірним зростанням ризику MACE (ВШ МГ 1,19; 95% ДІ 1,02–1,39) та вірогідності смерті з будь-якої причини (ВШ МГ 1,12; 95% ДІ 1,01–1,24) [15].

Відсутність негативного впливу метформіну на стан кісткової тканини та його здатність вірогідно знижувати ризик виникнення переломів (відносний ризик 0,91; 95% ДІ 0,81–1,02) [16] дозволяє призначати метформін хворим із супутньою патологією опорно-рухового апарату та остеоартритом [17]. Зниження вірогідності виникнення вікової макулодегенерації (сукупне відношення шансів 0,81; 95% ДІ 0,70–0,93) на тлі прийому метформіну у хворих на ЦД [18] підкреслює офтальмопротекторні властивості препарату. Завдяки хорошему профілю безпеки, мінімальної вірогідності виникнення гіпоглікемії метформін застосовують для лікування переддіабету [9], гестаційного діабету та синдрому полікістозних яєчників, при цьому особливо цінується його властивість знижувати вірогідність передчасних пологів [19]. Обговорюється можливість застосування метформіну в лікуванні різноманітних невро-

Рисунок 1 Основний механізм антигіперглікемічної дії метформіну [11]



АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетил-СоА-карбоксилаза, АМФ — аденозинмонофосфат, АМФК — АМФ-активована протеїнкіназа, АТФ — аденозинтрифосфат, ГЗФ — гліцеральдегід 3-фосфат, ДГАФ — дигідроксіацетонфосфат, МФД — мітохондріальна гліцерофосфатдегідрогеназа, НАДВ — відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид, НАД — нікотинамідаденіндинуклеотид, ПКК — протеїнкіназа А, ЛДГ — лактатдегідрогеназа, цАМФ — циклічний АМФ, цГФД — цитозольна гліцерофосфатдегідрогеназа.

логічних захворювань, навіть хвороби Альцгеймера, через його нейропротекторну та прокогнітивну активність [20].

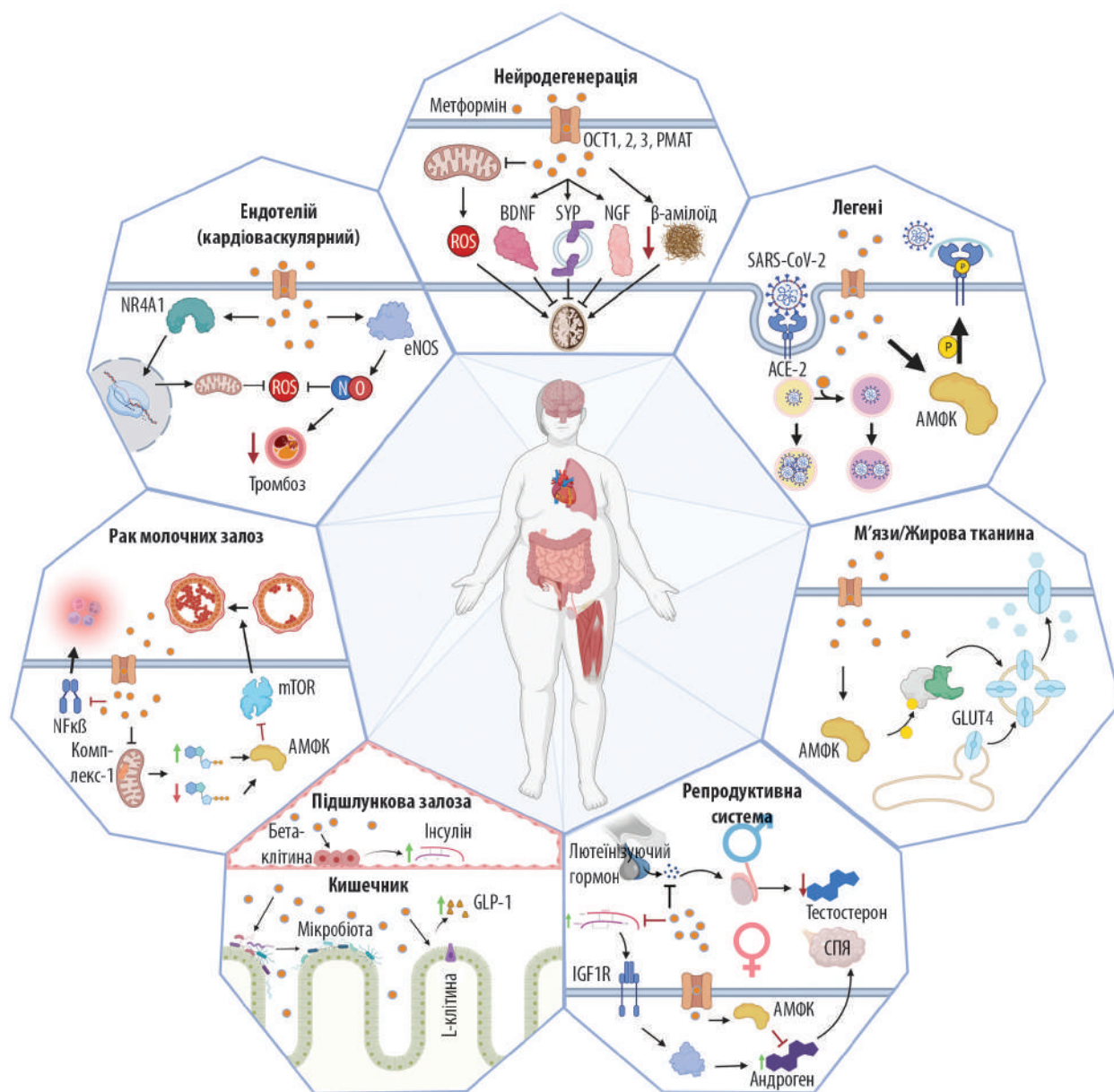
Завдяки такому великому спектру плейотропної дії метформін почали називати «ліками від усіх причин та хвороб» (рис. 2) [21]. Доведено, що метформін захищає від нейродегенеративних захворювань, зменшуючи утворення активних форм кисню і β-амілоїду, модулюючи дію фактора росту. У легенях метформін шляхом активації АМФК фосфорилує ангіотензинперетворювальний фермент 2, який є мішенню для SARS-CoV-2, знижуючи таким чином вірогідність потраплення вірусу в клітину. У поперечносмугастих м'язах та жировій тканині він посилює утилізацію глюкози завдяки активації АМФК, яка змінює транслокацію транспортера глюкози-4 до плазматичної мембрани. Метформін сприяє зниженню активності стероїдних гормонів при синдромі полікі-

тозних яєчників, підвищуючи рівень лютеїнізуючого гормону. Покращує стан кишкової мікробіоти та опосередковано посилює вивільнення інсуліну з β-клітин підшлункової залози. Протиракровий ефект пояснюється активацією АМФК, інгібуванням mTOR, NFκβ та зменшенням кількості запальних цитокінів. В ендотелії метформін впливає на ядерний рецептор NR4A1, посилює утворення оксиду азоту, підтримує захисну дію індукцибельної NO-синтази, зменшує утворення активних форм кисню, знижує активність запалення та тромбоеутворення [21].

NICE: метформін — АГПП першої лінії

Лікування гіперглікемії регламентується багатьма міжнародними настановами, як американськими, так і європейськими. Нещодавно NICE опубліковано настанову щодо застосування метформіну при ЦД 2-го типу (рис. 3) [8].

Рисунок 2 Терапевтична роль метформіну при різноманітних захворюваннях [21]



ACE-2 — ангіотензинперетворювальний фермент 2, BDNF — нейротрофічний фактор головного мозку, eNOS — індукцибельна NO-синтаза, GLP-1 — рецептор до глюкагоноподібного пептиду, GLUT4 — транспортер глюкози-4, IGF1R — рецептор до фактора росту інсуліну 1, mTOR — «мішень рапаміцину в свавців» — блок з класу серин-треонінових протеїназ, NGF — фактор росту нервів, NR4A1 — ядерний рецептор, NO — оксид азоту, NFκβ — ядерний фактор κB, PMAT — моноаміний транспортер плазматичної мембрани, ROS — активні форми кисню, SYP — синаптофізин, СПЯ — синдром полікістозних яєчників.

Експерти NICE рекомендують починати лікування метформіном осіб з надмірною масою тіла або ожирінням, в яких рівень глікемії недостатньо контролюється дієтою та фізичною активністю. Крім того, метформін слід розглядати як АГПП першої лінії у хворих без надмірної маси тіла. Прийом метформіну необхідно продовжити, якщо рівень глікемії стає неадекватним та планується додати ще один пероральний АГПП [8]. Дозу метформіну рекомендують підвищувати поступово протягом декількох тижнів з метою мінімізації вірогідності виникнення гастроінтестинальних побічних явищ, а також застосовувати форми випуску з пролонгованою абсорбцією. Експерти NICE передбачають припинення лікування метформіном у хворих із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² та перегляд дози метформіну при рШКФ <45 мл/хв/1,73 м². Переваги терапії метформіном слід розглянути в осіб з легкою/помірною дисфункцією печінки або серцевою недостатністю [8].

Згідно з положеннями настанови NICE мета антигіперглікемічної терапії полягає в досягненні цільового рівня глікозильованого гемоглобіну 6,5% в осіб, які намагаються контролювати ЦД завдяки модифікації образу життя, підтриманню дієти або додаванню до цього переліку одного АГПП, який не викликає гіпоглікемії. Особам, що мають в анамнезі епізод гіпоглікемії, радять підтримувати рівень глікозильованого гемоглобіну в межах 7,0%. Експерти NICE підкреслюють, якщо хворий на ЦД має супутню серцеву недостатність або підтверджене атеросклеротичне серцево-судинне захворювання, то призначення іНЗКТГ-2 з підтвердженими серцево-судинними перевагами слід проводити додатково до метформіну, не відмінюючи прийом останнього. За наявності

високого ризику виникнення серцево-судинного захворювання рекомендується додати до метформіну іНЗКТГ-2 з підтвердженими серцево-судинними перевагами [8].

Підтверджене атеросклеротичне серцево-судинне захворювання включає ішемічну хворобу серця, гострий коронарний синдром, перенесений інфаркт міокарда, стабільну ішемію, перенесену коронарну або іншу ревазуляризацію, цереброваскулярну патологію (ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака), периферичне захворювання артерій.

Глюкофаж® — оригінальний метформін

На вітчизняному фармацевтичному ринку серед великої кількості препаратів, що містять метформін, окремо виділяється лінійка, яку презентує компанія «Асіпо» під торговою назвою Глюкофаж, для якої характерні всі вищезазначені властивості метформіну. У лінійці представлений як звичайний метформін (Глюкофаж®), так і метформін пролонгованої дії Глюкофаж XR (Glucophage® XR), оптимізована технологія виготовлення таблетки Gel-Shield якого забезпечує повільне вивільнення діючої речовини та її рівномірне надходження у кров. Застосування Глюкофаж XR (Glucophage® XR) дозволяє знизити частоту виникнення небажаних гастроінтестинальних побічних ефектів, покращити переносимість препарату та сприяє зростанню комплаєнтності завдяки однократному прийому препарату. Широкий спектр дозування (500, 850, 1000 мг), низька вірогідність розвитку гіпоглікемії роблять можливим підбір необхідної дози метформіну кожному пацієнту.

Рисунок 3 Рекомендації NICE щодо застосування метформіну в якості АГПП першої лінії терапії ЦД [8]

Як обрати терапію першої лінії

Терапія порятунку

Для симптоматичної гіперглікемії — розглянути інсулін або препарат сульфонілсечовини та переглянути лікування після досягнення контролю над глікемією

Терапія першої лінії

Оцінити HbA1c, кардіоваскулярний ризик та функцію нирок

Розглянути можливість призначення

- Інгібітор дипептидилпептидази-4 («гліптин») або
 - Піоглітазон або
 - Сульфонілсечовина
- Для деяких пацієнтів — іНЗКТГ-2 («флосин»)
- Канагліфлозин
 - Дапагліфлозин
 - Емпагліфлозин
 - Ертугліфлозин

NICE попередньо рекомендує іНЗКТГ-2 в якості монотерапії хворим:

- які не можуть приймати метформін;
- хворим, в яких дотримання дієти та фізичного навантаження не сприяє адекватному контролю над глікемією.

іНЗКТГ-2 рекомендовані, якщо тільки інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) не може бути призначений, а застосовувати препарати сульфонілсечовини або піоглітазон неможливо.

Невисокий кардіоваскулярний ризик

Запропонувати

- Метформін або при ГПЯ
- Метформін MR

Якщо метформін протипоказаний

Запропонувати монотерапію іНЗКТГ-2

Хронічна серцева недостатність або підтверджене атеросклеротичне ССЗ

Запропонувати

- Метформін або при ГПЯ
- Метформін MR

Як тільки переносимість метформіну підтверджена, запропонувати

- іНЗКТГ-2 («флосин») з доведеними серцево-судинними перевагами

Розпочати монотерапію метформіном з метою оцінки його переносимості перед додаванням іНЗКТГ-2

Високий серцево-судинний ризик QRISK2 ≥ 10

Запропонувати

- Метформін або при ГПЯ
- Метформін MR

Як тільки переносимість метформіну підтверджена, запропонувати

- іНЗКТГ-2 («флосин») з доведеними серцево-судинними перевагами

Якщо метформін протипоказаний

Рівень HbA1c пацієнта не відповідає цільовим значенням або розвивається ССЗ, або високий серцево-судинний ризик

Запропонувати монотерапію іНЗКТГ-2

Підтверджене атеросклеротичне ССЗ включає ішемічну хворобу серця, гострий коронарний синдром, перенесений інфаркт міокарда, стабільну ішемію, перенесену коронарну або іншу ревазуляризацію, цереброваскулярну патологію (ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака), периферичне захворювання артерій.

ГПЯ — гастроінтестинальні побічні явища.

Висновок

Метформін залишається одним з основних препаратів для лікування ЦД 2-го типу та переддіабету. Крім високої ефективності та безпеки, найважливішими перевагами метформіну є відсутність негативного впливу на масу тіла, наявність додаткових кардіопротекторних властивостей, можливість комбінації з інЗКТГ-2, аргПП-1 та застосування при супутній помірній нирковій недостатності. Сучасна пролонгована форма метформіну Глюкофаж XR (Glucophage® XR) зберігає всі переваги традиційного метформіну (Глюкофаж®), має кращу переносимість та зручна в застосуванні.



UA-GLUC-PUB-022023-126

Список використаної літератури

1. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation (2021) Tenth edition. Facts & Figures. idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html.
2. WHO Diabetes Report (2022) www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
3. Fox T., Ruddiman K., Lo K.B. et al. (2020) The relationship between diabetes and clinical outcomes in COVID-19: a single-center retrospective analysis. *Acta Diabetol.*, 2020: 1–6. DOI: 10.1007/s00592-020-01592-8.
4. Schlesinger S., Neuenschwander M., Lang A. et al. (2021) Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 64(7): 1480–1491. DOI: 10.1007/s00125-021-05458-8.
5. IDF Clinical Guidelines Task Force (2006) Global guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.*, 23(6): 579–593. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x.
6. American Diabetes Association (2019) Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 37(1): 11–34. doi:10.2337/cd18-0105.
7. Davies M., Aroda V., Collins B. et al. (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 65(12): 1925–1966.
8. NICE (2022) Type 2 diabetes in adults: management. www.nice.org.uk.
9. Boltri J., Tracer H., Strogatz D. et al. (2023) The National Clinical Care Commission Report to Congress: Leveraging Federal Policies and Programs to Prevent Diabetes in People With Prediabetes. *Diabetes Care*, 46(2): e39–e50. doi: 10.2337/dc22-0620.
10. Damanhoury Z., Alkreaty H., Alharbi F. et al. (2023) A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. *Int. J. Med. Sci.*, 20(1): 142–150. doi: 10.7150/ijms.77206.
11. Nojima I., Wada J. (2023) Metformin and Its Immune-Mediated Effects in Various Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(1): 755. doi: 10.3390/ijms24010755.
12. Al-Kuraishy H., Al-Gareeb A., Alexiou A. et al. (2022) Metformin and growth differentiation factor 15 (GDF15) in type 2 diabetes mellitus: A hidden treasure. *J. Diabetes*, 14(12): 806–814.
13. Lentferink Y., Knibbe C., Van der Vorst M. (2018) Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. *Drugs*, 78(18): 1887–1901. DOI: 10.1007/s40265-018-1025-0.
14. Sardu C., D'Onofrio N., Torella M. et al. (2019) Pericoronary fat inflammation and Major Adverse Cardiac Events (MACE) in prediabetic patients with acute myocardial infarction: effects of metformin. *Cardiovasc. Diabetol.*, 18: 126. doi: 10.1186/s12933-019-0931-0.
15. Mannucci E., Gallo M., Giaccari A. et al. (2023) Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. *Diabetes Obes. Metab.*, 25(2): 444–453. doi: 10.1111/dom.14888.
16. Wang Y., Yu L., Ye Z. et al. (2023) Association of metformin use with fracture risk in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 13: 1038603. doi: 10.3389/fendo.2022.1038603.
17. He M., Lu B., Opoku M. et al. (2022) Metformin Prevents or Delays the Development and Progression of Osteoarthritis: New Insight and Mechanism of Action. *Cells*, 11(19): 3012.
18. Liang K., Chen C., Tsai H. et al. (2022) Association Between Oral Metformin Use and the Development of Age-Related Macular Degeneration in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 63(13): 10. doi: 10.1167/iov.63.13.10.
19. Cao Q., Hu Y., Fu J. et al. (2021) Gestational metformin administration in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized control studies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 47(12): 4148–4157. doi: 10.1111/jog.15044.
20. Li N., Zhou T., Fei E. (2022) Actions of Metformin in the Brain: A New Perspective of Metformin Treatments in Related Neurological Disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(15): 8281.
21. Triggie C., Mohammed I., Bshesh K. et al. (2022) Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*, 133: 155223. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155223.

Metformin is a first-line antihyperglycemic drug: from mechanisms of action to NICE guidelines

T.L. Mozhyina

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Abstract. Diabetes mellitus has been one of the central topics in the field of health care. Well-known international organizations recommend metformin as the main oral antihyperglycemic drug in addition to lifestyle control. The antihyperglycemic effect of metformin is realized in the liver due to a significant reduction in the reserves of pyruvate and dihydroxyacetone phosphate, which are the main substrates of gluconeogenesis. The discovery of metformin's various pleiotropic activities, including antiviral, antibacterial, anticancer, anti-inflammatory, and antiaging effects, has become the basis for its use in patients with various comorbidities. According to UK National Institute for Health and Care Improvement guidelines, metformin should be considered as a first-line antihyperglycemic drug in overweight and obese patients, as well as in non-overweight patients. Metformin has additional cardioprotective properties, it can be combined with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors, and used in concomitant moderate renal failure.

Key words: diabetes mellitus, metformin, NICE guidelines.

Відомості про автора:

Можина Тетяна Леонідівна — кандидат медичних наук, лікар-консультант, Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна. orcid.org/0000-0001-8239-6093

Адреса для кореспонденції:

Можина Тетяна Леонідівна
61000, Харків, вул. Целіноградська, 58Б
E-mail: info@krakhmalova.com

Information about the author:

Mozhyina Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8239-6093

Address for correspondence:

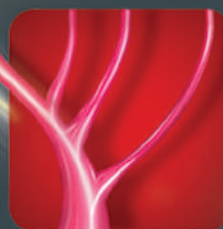
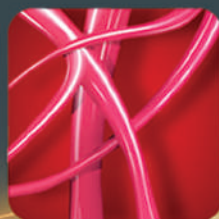
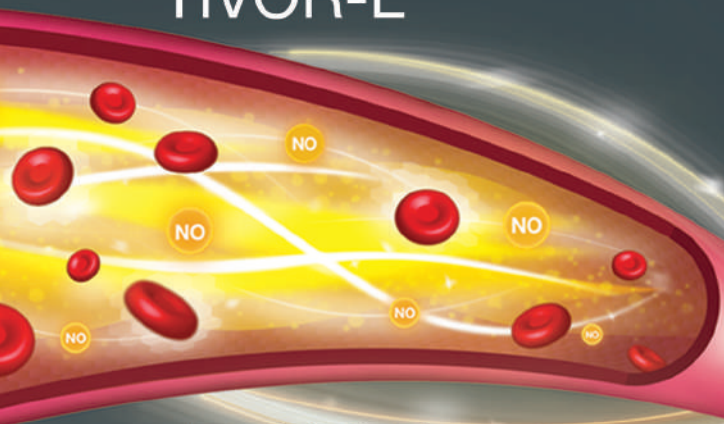
Tetiana Mozhyina
61000, Kharkiv, Tsilinogradska str., 58B
E-mail: info@krakhmalova.com

Надійшла до редакції/Received: 08.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 10.02.2023

ТІВОРЕЛЬ

TIVOR-L®



ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ, ПОСИЛЕНИЙ АНТИГІПОКСАНТОМ, ДЛЯ ЗАХИСТУ СЕРЦЯ ТА СУДИН

- Компенсує дефіцит оксиду азоту та відновлює функціональний стан ендотелію
- Запобігає апоптозу кардіоміоцитів
- Забезпечує антиаритмічний ефект
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень
- Периферичний антагоніст дії тиреоїдних гормонів

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Тіворель. **Склад:** 1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Показання.** У складі комплексного лікування ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лікарського засобу. Тяжкі порушення функції нирок; гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі). Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також детальну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Тіворель (реєстраційне посвідчення № UA/15067/01/01). Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм».

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua



Неохоплені механізми кардіопротекції при тиреоїдній дисфункції

О.В. Зінич

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна

Анотація. Сьогодні патологію щитоподібної залози відмічають у понад 10% дорослого населення світу. У більшості пацієнтів із захворюванням щитоподібної залози виявляють зміни концентрації тиреоїдних гормонів, які беруть участь у регуляції метаболізму практично всіх органів та систем. Серцево-судинна система дуже чутливо реагує на коливання концентрації тиреоїдних гормонів, свідченням чого є зростання поширеності кардіальної патології та смертності у пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією. У статті представлено різноманітні механізми, за допомогою яких здійснюється вплив тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему, описано гемодинамічні порушення, які відзначають при гіпо- та гіпертиреозі. Показано, що своєчасне лікування навіть субклінічної патології щитоподібної залози та нормалізація показників тиреоїдних гормонів мають потенційну користь щодо попередження серцево-судинних ускладнень. Патолофізіологічно обґрунтованим є застосування комбінації двох біологічно активних речовин — L-карнітину та L-аргініну в якості додаткового засобу патогенетичної терапії обмінних порушень, пов'язаних із дисфункцією щитоподібної залози.

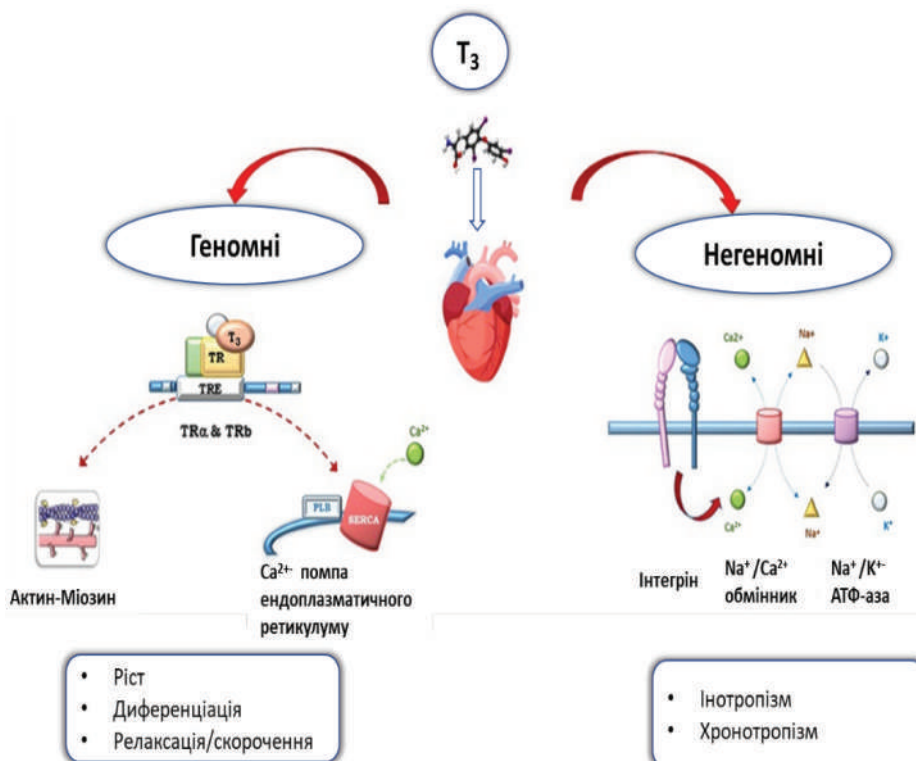
Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреоїдні гормони, серцево-судинні захворювання, L-карнітин, L-аргінін.

Вступ

Сьогодні патологію щитоподібної залози (ЩЗ) відмічають у понад 10% дорослого населення світу. За оцінками Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, 2021), у 12% мешканців США протягом життя розвивається захворювання ЩЗ, яке у 5–8 разів частіше діагностують у жінок [1–3]. У більшості пацієнтів із захворюванням ЩЗ виявляють зміни концентрації тиреоїдних

гормонів (ТГ), які беруть участь у регуляції метаболізму практично всіх органів та систем. Серцево-судинна система (ССС) дуже чутливо реагує на коливання концентрації ТГ, свідченням чого є зростання поширеності кардіальної патології та смертності у пацієнтів із тиреоїдною дисфункцією. Результати останніх досліджень вказують на те, що навіть помірні зміни рівня ТГ зумовлюють підвищення смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) з 20 до 80% та є незалежним фактором ризику ате-

Рисунок 1 Множинні ефекти ТГ на серце, опосередковані різними сигнальними шляхами, згрупованими за геномною та негеномною дією (адаптовано з [7])



росклеротичних ССЗ [3, 4]. Вплив тиреоїдної дисфункції на ССС здійснюється через різноманітні механізми, зокрема дисліпідемію, порушення енергетичного обміну, артеріальну гіпертензію, систолічну та діастолічну дисфункцію міокарда, порушення гемодинаміки [3, 5, 6]. Крім того, важливе значення мають ішемія і гіпоксія міокарда та порушення балансу між інтенсивністю вільнорадикального окиснення та антиоксидантним захистом, що піддається корекції відповідними лікарськими засобами.

Вплив ТГ на ССС

Гормони ЩЗ мають широкий спектр дії щодо ССС та чинять свій вплив за допомогою цілої низки механізмів. Виокремлюють їх пряму геномну дію (зв'язування з ядерними рецепторами та регуляція експресії генів кардіоміоцитів), негеномну дію на іонні канали мембран кардіоміоцитів та вплив на периферичну циркуляцію (рис. 1).

Геномний механізм полягає в первинній взаємодії трийодтироніну (T_3) з тиреоїдними рецепторами (TR) ($THR-\alpha_1$ і $THR-\beta$), утворенні внутрішньоядерних комплексів з коактиваторами або корепресорами, які через зв'язування з промоторними ділянками чутливих генів модулюють транскрипцію. Так, показано, що тканини міокарда й ендотелію судин мають TR, зміна концентрації яких впливає на метаболічну регуляцію і роботу ССС [3, 8].

Негеномні механізми можуть діяти на плазматичній мембрані, в цитоплазмі або у внутрішньоклітинних органах, зокрема в мітохондріях. T_3 безпосередньо регулює судинний тонус через передачу сигналів, що включає залучення каскаду фосфатидилінозитол-3-кіназ (PI3K)/Akt і стимуляцію виробництва оксиду азоту (NO) синтазою NO в ендотеліальних клітинах (eNOS). Також T_3 індукує вазорелаксацію через ендотелієнезалежний шлях, стимулюючи активацію передачі сигналу протеїнкіназа G/вазодилататорстимульованого фосфопротеїну у гладком'язових клітинах судин (рис. 2) [9]. Передача сигналів ТГ є локальним явищем, в якому ключового значення набувають клітини-мішені через вплив на експресію активуючих (D_1 , D_2)

або інактивуючих (D_3) дейодиназ. Ця роль, яку відіграють дейодинази, у налаштуванні передачі сигналів ТГ, є основним способом, завдяки якому останні виявляють свої метаболічні ефекти [7, 11].

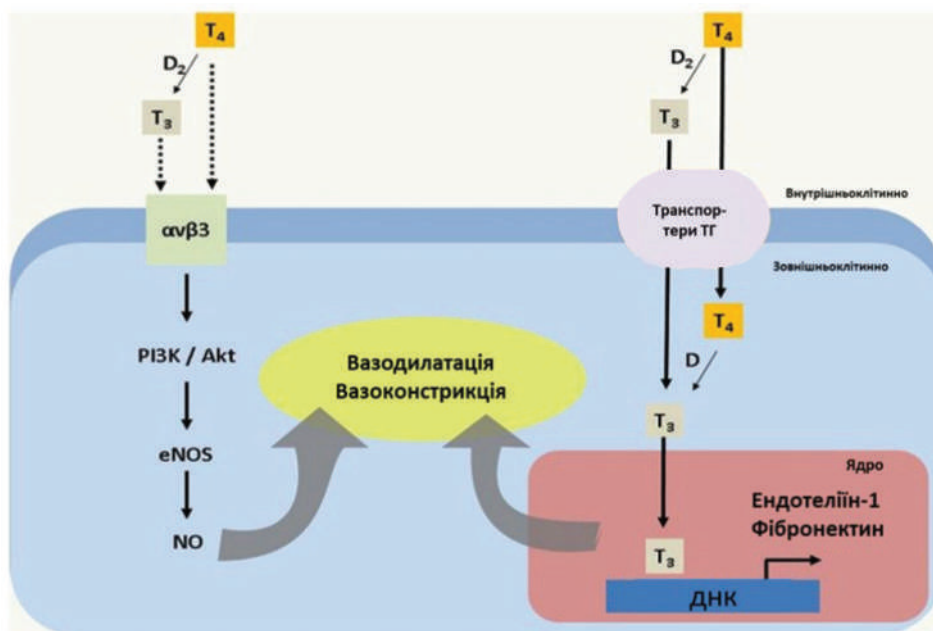
Гемодинамічні порушення при гіпотиреозі

Встановлено, що гіпотиреоз супроводжується розвитком множинних судинних порушень, зокрема підвищення периферичного судинного опору, діастолічного артеріального тиску, після- та переднавантаження серця, зменшення об'єму циркулюючої крові, а також зниження серцевого викиду. Відмічаються брадикардія (пов'язана як зі зниженням рівня гормонів ЩЗ, так і з адренергічною стимуляцією), збільшення розмірів серця (частково через розширення, але переважно через перикардіальний випіт, який може викликати гемодинамічний дистрес). Поширеним клінічним проявом як явного, так і субклінічного гіпотиреозу є порушення систолічної скоротливості лівого шлуночка (принаймні під час фізичного навантаження) та затримка діастолічної релаксації лівого шлуночка (у спокої та під час фізичного навантаження). Гіпотиреоз також асоціюється з діастолічною серцевою недостатністю в осіб літнього віку [12, 13].

Гемодинамічні порушення при гіпертиреозі

Гемодинамічні зміни при гіпертиреозі виникають переважно внаслідок підвищення β_1 -адренергічної активності. Надлишок T_3 зумовлює позитивний інотропний і хронотропний ефект, що призводить до посилення частоти серцевих скорочень (ЧСС) і систолічної скоротливості та, як наслідок, до збільшення серцевого викиду. Підвищений рівень T_3 стимулює Ca-АТФазу саркоплазматичного ретикулуму, що викликає систолічну та діастолічну дисфункцію. Крім того, T_3 знижує периферичний судинний опір, викликаючи зниження діастолічного артеріального тиску і постнавантаження серця, що ще більше підвищує серцевий викид (таблиця). Зниження судинного опору зумовлює активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до збільшення об'єму крові,

Рисунок 2 Вплив ТГ на ендотеліальні клітини (адаптовано з [10])



переднавантаження серця та серцевого викиду [1]. Доведено, що тиреотоксикоз (клінічний синдром надлишку циркулюючих гормонів ЩЗ) може призводити до розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН); викликати гіпердинамічний стан, пов'язаний з підвищенням ЧСС, гіпертрофією, порушенням скоротливості лівого шлуночка та систолічною гіпертензією, що також може ускладнюватися легеневою гіпертензією та фібриляцією передсердь [14].

Таблиця Ефекти гормонів ЩЗ на ССС

Гіпертиреоз	Гіпотиреоз
↑ Серцевий викид	↓ Серцевий викид
↑ ЧСС	↓ ЧСС
↑ Скоротливість	↓ Скоротливість
↓ Системний судинний опір	↑ Системний судинний опір
↑ Систолічний АТ	↑ Діастолічний АТ
Гіпертрофія міокарда	Фіброз міокарда
Підвищений ризик аритмій	Гіперхолестеринемія

Комплексний підхід до лікування захворювань ЩЗ

Результати інтервенційних досліджень, проведених у різних популяціях, показали, що своєчасне лікування навіть субклінічної патології ЩЗ та нормалізація показників ТГ мають потенційну користь щодо попередження серцево-судинних ускладнень [15–18]. З Втім, з огляду на те, що відхилення в концентрації гормонів ЩЗ від фізіологічних рівнів призводить до численних порушень з боку багатьох органів і тканин, лікування не слід обмежувати лише впливом на основне захворювання (зокрема, корекцію рівнів T_4 і T_3). Доцільно одночасно вживати заходів щодо захисту найбільш уразливих органів та систем, спрямованих на покращання процесів енергетичного обміну (на протидію гіпоксії/ішемії міокарда та інших тканин, нормалізацію балансу між інтенсивністю вільнорадикального окиснення та антиоксидантним захистом) [19, 20].

Досягти перелічених цілей можна завдяки застосуванню комбінації двох біологічно активних речовин —

L-карнітину та L-аргініну, синергічна дія яких сприятиме поліпшенню енергозабезпечення серцевого м'яза, посиленню окиснення вуглеводів у циклі Кребса, забезпечуватиме антиоксидантні, цитопротекторні, антигіпоксичні ефекти та покращуватиме ендотеліальну функцію.

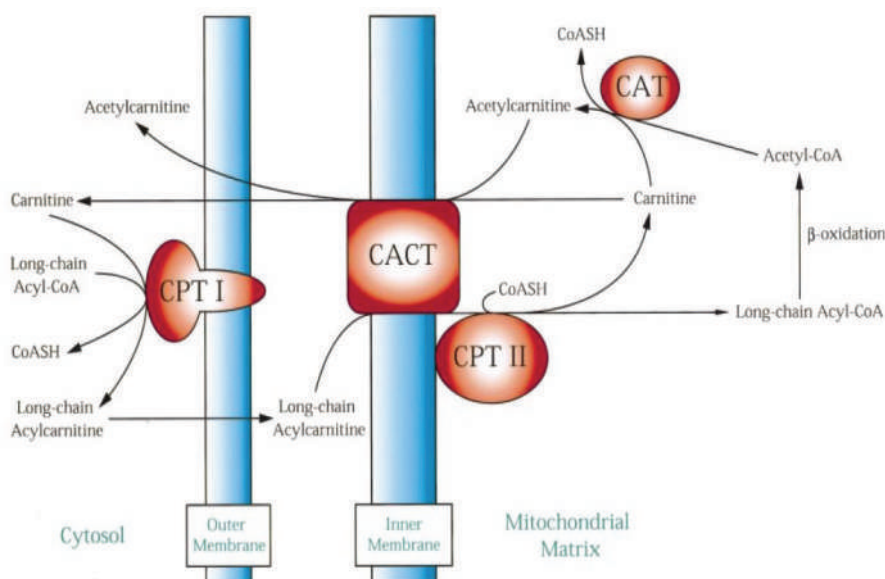
Роль та досліджені ефекти L-карнітину і L-аргініну

L-карнітин — природна речовина, розгалужена похідна амінокислот, структурно споріднена з вітамінами групи В. У людини фізіологічні потреби в карнітині поповнюються за рахунок продуктів тваринного походження і шляхом ендегенного синтезу в печінці та нирках з незамінних амінокислот лізину і метіоніну, що вимагає участі вітамінів С, B_3 , B_6 , B_9 , B_{12} , а також заліза і низки ферментів. Карнітин майже цілком (95–99%) локалізований внутрішньоклітинно, його найвища концентрація визначається в м'язовій тканині і міокарді.

Карнітин є важливим ендегенним кофактором та регулятором, який відіграє вирішальну роль у забезпеченні клітин енергією шляхом транспортування довголанцюгових жирних кислот (у формі ацилкарнітинових ефірів) крізь внутрішню мембрану до матриксу мітохондрії для їх подальшого β -окиснення в циклі трикарбонних кислот з утворенням аденозинтрифосфату (АТФ). Наприклад, в міокарді β -окиснення жирних кислот забезпечує до 90% енергетичних потреб [21]. При цьому карнітин сприяє вивільненню внутрішньомітохондріального коферменту А (КоА), стабілізація рівня якого є життєво важливою для оптимізації енергетичного метаболізму (рис. 3) [22]. Крім того, карнітин забезпечує виведення з мітохондрій та клітин потенційно цитотоксичних коротко- і середньоланцюгових жирних кислот, метаболітів і ксенобіотиків. Сприяючи переміщенню жирних кислот до мітохондрій, L-карнітин здатен прискорювати метаболізм жирів в організмі.

Згідно з результатами обмеженої кількості наукових робіт визначено існування взаємозв'язку між гормонами ЩЗ та системою транспорту карнітину. Так, завдяки отри-

Рисунок 3 Роль карнітину в транспорті мітохондріального довголанцюгового окиснення жирних кислот і регуляції внутрішньомітохондріального співвідношення ацил-КоА/КоА (адаптовано з [23])



CPT I — карнітин-пальмітоїлтрансфераза I, CACT — карнітин-ацилкарнітин трансфераза.

маним даним експериментальних досліджень на клітинах-мішенях до ТГ (нейронах, гепатоцитах і фібробластах) і клінічних досліджень ятрогенного гіпертиреозу підтверджено, що L-карнітин є периферичним антагоністом дії гормонів ЩЗ. Він пригнічував надходження T_3 і T_4 в ядра клітин, тим самим нівелюючи контакт ТГ зі специфічними ядерними рецепторами. Зазначений вплив може бути частиною інгібуючого ефекту за типом зворотного зв'язку між ТГ та карнітином [24, 25].

Також показано, що ТГ сприяють виведенню карнітину з сечею. За наявності гіпертиреоїдного стану відмічається збільшення екскреції карнітину з сечею, за гіпотиреоїдного, навпаки, — зниження. Відзначено значне зниження загального рівня карнітину у скелетних м'язах у пацієнтів з гіпертиреозом порівняно з особами з еутиреозом, а в осіб з гіпотиреозом показники були найнижчими [26]. Дефіцит карнітину при гіпертиреозі можна пояснити підвищеним окисненням жирних кислот через посилення транскрипції карнітин-ацилкарнітин-трансферази в печінці, а зниження рівня карнітину при гіпотиреозі пов'язують зі зменшенням його біосинтезу.

Варто згадати, що перші позитивні ефекти застосування L-карнітину в пацієнтів з гіпертиреозом були продемонстровані ще в середині 1960-х років у декількох клінічних спостереженнях [27]. Надалі опубліковані дані щодо успішного використання L-карнітину при тяжких формах гіпертиреозу (включно з тиреоїдним кризом), пов'язаного з хворобою Грейвса [28, 29]. Результати одного з пілотних досліджень довели сприятливий вплив комбінації L-карнітину та добавок селену при субклінічному гіпертиреозі [30]. Отримані також цікаві дані щодо впливу L-карнітину на остеобласти у жінок з гіпертиреозом: підвищення концентрації остеокальцину в сироватці крові та щільності кісток [31].

Незважаючи на те що L-карнітин є периферичним антагоністом дії ТГ, його застосування при гіпотиреозі також може бути доцільним з точки зору позитивного впливу на ССС. До кардіопротекторних ефектів карнітину, які переважно є опосередкованими, слід віднести зниження оксидативного стресу, зв'язування вільних радикалів і стабілізацію клітинних мембран, перешкоджання розвитку апоптозу, зумовлене передусім інгібуванням синтезу керамідів (потужних промоторів клітинного апоптозу) та активності каспаз (ключових медіаторів апоптозу), нівелювання запалення та некрозу серцевих міоцитів [22, 32]. Деякі автори припускають, що сприятливий вплив L-карнітину при ССЗ пов'язаний з відновленням нормального окисного метаболізму та енергетичних резервів міокарда [33, 34].

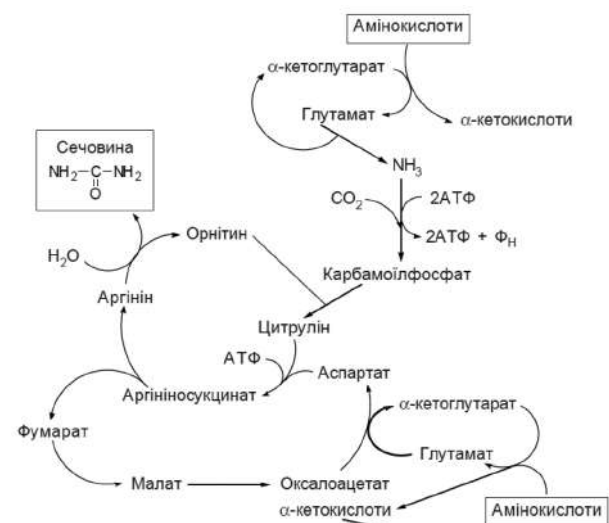
Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать, що екзогенне введення карнітину (перорально або внутрішньовенно) при ССЗ є потенційною захисною стратегією проти шлуночкової дисфункції, ушкодження при ішемії — реперфузії, серцевої аритмії, стенокардії навантаження, токсичного ураження міокарда, а також сприяє зменшенню вираженості артеріальної гіпертензії та дисліпідемії [32]. Так, за результатами метааналізу 55 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 3058 пацієнтів [35], зроблено висновки, що застосування L-карнітину сприяло значущому зниженню вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, а також значущому підвищенню вмісту ліпопротеїнів

високої щільності. За наявності гіпотиреозу позитивні серцево-судинні ефекти L-карнітину пов'язують з тим, що його застосування допомагає усунути дефіцит карнітину та поліпшити енергоефективність мітохондрій у міокардіоцитах завдяки нормалізації активності ферментних систем, дія яких спрямована на утворення АТФ. Крім того, у рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю хворих на гіпотиреоз, які приймали L-тироксин, продемонстровано, що додаткове призначення препаратів L-карнітину дозволяє досягти зменшення вираженості симптомів втоми та підвищення якості життя. Гіпотетично постійна втомлюваність може бути пов'язана з відносним дефіцитом карнітину. На думку авторів, прийом L-тироксину сприяє, з одного боку, синтезу карнітину, з іншого — прискоренню мітохондріального окиснення жирних кислот [25].

Аргінін (δ -гуанідин- α -аміновалеріанова кислота) — амінокислота, яка належить до умовно незамінних амінокислот і є активним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Існує у вигляді L- і D-ізомерів. L-аргінін входить до складу пептидів і білків, особливо високий його вміст у гістонах та протамінах (до 85%). Біосинтез аргініну з цитруліну здійснюється в межах циклу сечовини (рис. 4). Його транспорт через клітинну мембрану здійснюють переважно катіонні амінокислотні транспортери CAT 1 і CAT 2, а також переносники амінокислот системи y^+L (SLC7A6 і SLC7A7), що експресуються в ендотеліальних та епітеліальних клітинах [37]. Цікавим є факт, що, згідно з даними досліджень *in vitro* стимуляція поглинання L-аргініну гормонами ЩЗ пов'язана саме із впливом на транспортери L-аргініну. Припускають, що цей ефект опосередковується активацією рецептора інтегрину $\alpha v \beta 3$ і подальшими сигнальними шляхами PI3K, MAPK і внутрішньоклітинного Ca^{2+} [38].

Аргінін чинить гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозбереження в клітинах печінки, сприяє виведенню надлишку аміаку з організму. Достатня забезпеченість аргініном є важливим чинником належної проліферації та функціонування Т-клітин імунної системи, а також він відіграє роль

Рисунок 4 Утворення аргініну в циклі сечовини [36]



у синтезі низки гормонів, зокрема інсуліну, соматотропного гормону, глюкагону [39].

Відомо, що L-аргінін як донатор NH-груп є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез найважливішого ендogenousного вазодилатора NO в ендотеліоцитах. З огляду на те, що надходження L-аргінину може бути лімітуючим фактором, що модулює утворення NO, його застосування в терапевтичних цілях з метою впливу на ендотеліальну дисфункцію при різних ССЗ, включаючи артеріальну гіпертензію, атеросклероз, рестеноз/посткоронарну ангіопластику та реперфузійне ушкодження, є вкрай доцільним [38]. Доведено також, що L-аргінін знижує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез білків адгезії, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1 — потужного вазоконстриктора і стимулятора проліферації й міграції гладких міоцитів судинної стінки. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгінину — потужного ендogenousного стимулятора оксидативного стресу.

Встановлено, що вплив гормонів ЩЗ опосередковано пов'язаний з метаболізмом L-аргінину та синтезом NO, зокрема щодо забезпечення адаптивних можливостей ССС. Відомо, що NO є маркером оксидативного стресу, важливим чинником регуляції судинного тону та ниркової екскреції натрію, тому зміни його рівнів та активності NO-синтази можуть бути задіяні в розвитку серцево-судинних і ниркових порушень при тиреоїдній дисфункції, що підтверджено експериментальними і клінічними дослідженнями. У щурів з гіпотиреозом продемонстровано зниження ендотеліалізалежної вазодилатації в аорті та ниркових кровоносних судинах із супутнім зниженням активності eNOS. У дослідженні за участю 150 пацієнтів (50 пацієнтів з діагностованим гіпотиреозом, 50 з гіпертиреозом і 50 здорових осіб контрольної групи) продемонстровано, що концентрація NO була значно нижчою у пацієнтів з гіпертиреозом порівняно з контрольною групою ($6,4 \pm 3,8$ і $36,24 \pm 7,61$ мкмоль/л відповідно; $p < 0,05$), тоді як у пацієнтів з гіпотиреозом, навпаки, — підвищена ($57,6 \pm 15,8$ мкмоль/л; $p < 0,001$). Згідно з даними іншої роботи моделі множинної лінійної регресії показали кореляцію між рівнями тиреотропного гормону і NO після поправки на інші фактори ризику ССЗ, що свідчить про те, що підвищений ТГ впливає на прогресування атеросклерозу у пацієнтів з гіпотиреозом [9, 40]. На сьогодні навіть існує думка, що рівень NO може бути потенційним біохімічним маркером захворювань ЩЗ.

В іншому дослідженні за участю 100 пацієнтів вивчали активність аргінази (фермент деградації аргініну), рівні марганцю (кофактор аргінази) та загального нітриду (метаболіт NO) у зразках плазми крові 50 пацієнтів з гіпертиреозом і 50 здорових контрольних осіб відповідного віку та статі. Виявлено, що активність аргінази значно нижча, а загальний рівень нітритів — вищий у пацієнтів з гіпертиреозом, ніж у контрольній групі. Автори дослідження припустили, що шлях аргінін — NO бере участь у серцево-судинних проявах гіпертиреозу, що може мати клінічне значення [41]. Отже, незважаючи на численні докази впливу незбалансованої дії гормонів ЩЗ на ризик виникнення ССЗ, молекулярні механізми цього взаємозв'язку продовжують вивчатися і дотепер.

Висновок

Вищезазначені властивості L-карнітину та L-аргінину надають патофізіологічне обґрунтування щодо застосування цієї комбінації (Тіворель, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) в якості додаткового засобу патогенетичної терапії обмінних порушень, пов'язаних із дисфункцією ЩЗ. Обидві речовини забезпечують синергічну дію щодо корекції факторів кардіоваскулярного ризику як при гіпо-, так і гіпертиреозі, забезпечуючи протидію гіпоксії та ішемії, підвищення життєздатності міокарда, толерантності до фізичних навантажень та покращання якості життя пацієнтів. Це має особливо важливе значення на етапі титрації/підбору дози L-тироксину або тиреостатиків — саме в той час, коли ССС найбільше потерпає від впливу надлишку або дефіциту ТГ.

□

Список використаної літератури

- Chaker L., Razvi S., Bensenor I. et al. (2022) Hypothyroidism. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 8(30). doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7.
- Mooij C., Cheetham T., Verburg F. et al. (2022) European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur. Thyroid. J.*, 11(1): e210073.
- Paschou S., Bletsas E., Stampouloglou P. et al. (2022) Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update. *Endocrine*, 75(3): 672–683. doi: 10.1007/s12020-022-02982-4.
- Stojković M., Žarković M. (2020) Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cardiovascular Disease. *Cur. Pharmaceut. Design*, 26(43): 5617–5627. doi.org/10.2174/1381612826666201118094747.
- Peppas M., Betsi G., Dimitriadis G. (2011) Lipid Abnormalities and Cardiometabolic Risk in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Disease. *J. Lipids*, 2011: 575840. doi: 10.1155/2011/575840.
- Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. (2014) Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 99(7): 2372–2382. doi: 10.1210/jc.2013-4184.
- Mastorci F., Sabatino L., Vassalle C., Pingitore A. (2020) Cardioprotection and Thyroid Hormones in the Clinical Setting of Heart Failure. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 10: 927. doi: 10.3389/fendo.2019.00927.
- Liu Y.Y., Brent G.A. (2010) Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol. Metab.*, 21(3): 166–173. dx.doi.org/10.1016/j.tem.2009.11.004.
- Glivic Z.M., Obradovic M.M., Sudar-Milovanovic E.M. et al. (2020) Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Biomed. Pharmacother.*, 124: 109881. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109881.
- Guzmán-Gutiérrez E., Veas C., Leiva A. et al. (2014) Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with altered endothelial function in gestational diabetes? *Front. Pharmacol.*, 5: 136. doi: 10.3389/fphar.2014.00136.
- Hernando V., Eliana M. (2015) Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system. *Endocrinol. Metab. Syndr.*, 4(2): 1000166. DOI: 10.4172/2161-1017.1000166.
- Zheng Y.S., Dong S.Y., Gong Y. et al. (2022) Comparison of Five Different Criteria for Diagnosis of Subclinical Hypothyroidism in a Large-Scale Chinese Population. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 13: 820414. doi: 10.3389/fendo.2022.820414.
- Jonklaas J. (2022) Optimal Thyroid Hormone Replacement. *Endocr. Rev.*, 43(2): 366–404. doi: 10.1210/edrv/bnab031.
- Eom Y.S., Wilson J., Bernet V.J. (2022) Links between thyroid disorders and glucose homeostasis. *Diabetes Metab. J.*, 46(2): 239–256. doi.org/10.4093/dmj.2022.0013.
- Jabbar A., Pingitore A., Pearce S. et al. (2017) Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 14(1): 39–55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
- Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H., Manolis A.S. (2020) Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc. Med.*, 30(2): 57–69. doi: 10.1016/j.tcm.2019.02.011.

17. Tohidi M., Derakhshan A., Akbarpour S. et al. (2018) Thyroid Dysfunction States and Incident Cardiovascular Events: The Tehran Thyroid Study. *Horm. Metab. Res.* 50(1): 37–43. doi: 10.1055/s-0043-121031.
18. Yang G., Wang Y., Ma A., Wang T. (2019) Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 19(1): 83. doi: 10.1186/s12872-019-1055-x.
19. Житникова Л.М. (2012) Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция — как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 4: 137–143.
20. Возможности метаболической терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (2018) *Укр. мед. часопис*, 2(1) (124): www.umj.com.ua/article/123917.
21. Longo N., Frigeni M., Pasquali M. (2016) Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1863(10): 2422–2435. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023 330.
22. Virmani M.A., Cirulli M. (2022) The Role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Intern. J. Molec. Sci.*, 23(5): 2717. DOI: 10.3390/ijms23052717.
23. Vaz F.M., Wanders R.J. (2002) Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J.*, 361(Pt 3): 417–429. doi: 10.1042/0264-6021:3610417.
24. Benvenega S., Amato A., Calvani M., Trimarchi F. (2004) Effects of carnitine on thyroid hormone action. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1033: 158–167. doi: 10.1196/annals.1320.015.
25. An J.H., Kim Y.J., Kim K.J. et al. (2016) L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr. J.*, 63(10): 885–895.
26. Sinclair C., Gilchrist J., Hennessey J., Kandula M. (2005) Muscle carnitine in hypo- and hyperthyroidism. *Muscle Nerve*, 32: 357–359. doi: 10.1002/mus.20336.
27. De Felice S., Gilgore S. (1966) The antagonistic effect of carnitine in hyperthyroidism. Preliminary report. *J. N. Drugs*, 6: 351–353. doi: 10.1177/009127006600600607.
28. Benvenega S., Lakshmanan M., Trimarchi F. (2000) Carnitine is a naturally occurring inhibitor of thyroid hormone nuclear uptake. *Thyroid*, 12: 1043–1050. doi: 10.1089/thy.2000.10.1043.
29. Chee R., Agah R., Vita R., Benvenega S. (2014) Severe hyperthyroidism treated with L-carnitine, propranolol, and finally with thyroidectomy in a seriously ill cancer patient. *Hormones*, 13: 407–412.
30. Nordio M. (2017) A novel treatment for subclinical hyperthyroidism: A pilot study on the beneficial effects of L-carnitine and selenium. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 21: 2268–2273.
31. Benvenega S., Ruggeri R., Russo A. et al. (2001) Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 3579–3594. doi: 10.1210/jcem.86.8.7747.
32. Wang Z.Y., Liu Y.Y., Liu G.H. et al. (2018) L-Carnitine and heart disease. *Life Sci.*, 194: 88–97. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.015.
33. Xue Y.Z., Wang L.X., Liu H.Z. et al. (2007) L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 21: 445–448. doi: 10.1007/s10557-007-6056-9.
34. Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P. et al. (1996) A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. *Postgrad. Med. J.*, 72: 45–50. doi: 10.1136/pgmj.72.843.45.
35. Askarpour M., Hadi A., Symonds M.E., Miraghajani M. (2019) Efficacy of L-carnitine supplementation for management of blood lipids: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 29(11). DOI: 10.1016/j.numecd.2019.07.012.
36. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. (2001) Біохімія людини. Укрмедкнига, Тернопіль, 736 с.
37. Banjarnahor S., Rodionov R.N., König J., Maas R. (2020) Transport of L-Arginine Related Cardiovascular Risk Markers. *J. Clin. Med.*, 9(12): 3975. doi: 10.3390/jcm9123975.
38. Toral M., Jimenez R., Montoro-Molina S. et al. (2018) Thyroid hormones stimulate L-arginine transport in human endothelial cells. *J. Endocrinol.*, 239(1): 49–62. doi: 10.1530/JOE-18-0229.
39. Bronte V., Serafini P., Mazzoni A. et al. (2003) L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.*, 24: 302–306.
40. Verma M., Dahiya K., Ghalaut V. et al. (2015) Thyroid disorders and nitric oxide levels. *J. Science*, 5(1): 4–8.
41. Huseyin V., Tamer M., Weiskirchen R. (2021) Evaluation of Arginine-Nitric Oxide Pathway in Patients with Hyperthyroidism. *Electronic J. General Med.*, 18(2): em278. DOI: 10.29333/ejgm/9696.

Uncovered mechanisms of cardioprotection in thyroid dysfunction

O.V. Zynych

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. Today, thyroid pathology affects more than 10% of the world’s adult population. In most patients with thyroid disease, there is a change in the concentration of thyroid hormones, which are involved in the regulation of the metabolism of almost all organs and systems. The cardiovascular system is very sensitive to fluctuations in the concentration of thyroid hormones, as evidenced by the increased prevalence of cardiac pathology and mortality in patients with thyroid dysfunction. The article presents various mechanisms by which thyroid hormones affect the cardiovascular system, describes the hemodynamic disturbances observed in hypo- and hyperthyroidism. It has been shown that timely treatment of even subclinical thyroid pathology and normalization of thyroid hormone levels has a potential benefit in preventing cardiovascular complications. The use of a combination of two biologically active substances — L-carnitine and L-arginine as an additional means of pathogenetic therapy of metabolic disorders associated with thyroid gland dysfunction is pathophysiologically justified.

Key words: thyroid gland, thyroid hormones, cardiovascular system, L-carnitine, L-arginine.

Інформація про автора:

Зінич Олеся Вадимівна — доктор медичних наук, керівник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Зінич Олеся Вадимівна
04114, Київ, вул. Вишгородська, 69
E-mail: o.v.zynych@gmail.com

Information about the author:

Zynych Olesya V. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Age-Related Endocrinology and Clinical Pharmacology of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Olesya Zynych
04114, Kyiv, Vyshhorodska str., 69
E-mail: o.v.zynych@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 02.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2023

Клінічне значення центрального артеріального тиску та переваги його корекції комбінацією олмесартану та амлодипіну

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

«Залишковий» серцево-судинний ризик у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, давно є предметом дослідницького інтересу, важливим і з суто практичної точки зору. Так чому у разі незначної різниці між групами у зниженні артеріального тиску (як у дослідженні ASCOT — 2,7/1,9 мм рт. ст.) пацієнти отримують значну користь у вигляді зниження серцево-судинного ризику? З іншого боку, серцево-судинні події виникають і на фоні начебто задовільного контролю артеріального тиску. Тож чим зумовлені переваги певних антигіпертензивних засобів порівняно з іншими та наскільки важливо при оцінці їх ефективності більш ретельно аналізувати індивідуальні особливості пацієнта і, за можливості, центральний артеріальний тиск?

«Показники центральної гемодинаміки є незалежними предикторами майбутніх серцево-судинних подій і смертності з усіх причин», — такий висновок зроблено за результатами першого метааналізу прогностичного значення центрального артеріального тиску (АТ) щодо серцево-судинних ускладнень [1]. І хоча його прогностична здатність порівняно з периферичним була кращою лише в нестатистично значущому ступені ($p=0,057$), оцінювання перспектив клінічного застосування показників центральної гемодинаміки активно тривало. Зокрема, у статті «Journal of the American College of Cardiology» центральний систолічний «офісний» АТ на рівні 130 мм рт. ст. визначено як найкращий пороговий показник для діагностики артеріальної гіпертензії (АГ); при цьому вимірювання периферичного АТ названо компромісним варіантом [2].

Тож незважаючи на те що показники АТ на плечовій артерії у клінічних умовах (виміряні за методом Короткова, тобто манжетним пристроєм), значно корелюють з центральним АТ і є золотим стандартом для діагностики та лікування АГ, популярними темами досліджень та дискусій є наступні:

- значні індивідуальні розбіжності між центральним і периферичним АТ в їх абсолютних значеннях [3];
- переваги різних методик вимірювання для клінічної практики [4];
- зв'язок із серцево-судинними ускладненнями;
- чутливість до антигіпертензивних препаратів (АГП) залежно від фенотипу АГ [5].

Центральний АТ та його вимірювання

Патофізіологічне підґрунтя відповідної концепції очевидне, адже тиск (центральний) в аорті та її безпосередніх відгалуженнях більшою мірою відповідає такому, що відзначають у судинах серця, головного мозку, нирок. Іншими словами, визначення стану центральних артерій шляхом оцінки форми пульсової хвилі та центрального тиску може мати неабияку клінічну цінність. До того ж прилади для неінвазивного вимірювання стають більш доступними в повсякденній клінічній практиці. Міжнародна наукова спілка ARTERY навіть розробила стандарт валідації таких пристроїв, а також визначення основних термінів (таблиця) [4]. При цьому пропонується виділити два основні типи вимірювальних приладів: перші оцінюють центральний АТ відносно плечового

(тобто відносно точну різницю тиску між центральною та периферичною ділянками), другі — абсолютне значення внутрішньоартеріального центрального АТ, незважаючи на неточність у периферичній ділянці).

Таблиця Глосарій, запропонований спілкою ARTERY [4]

Внутрішньоартеріальний (вимірний інвазивно) АТ	Визначається безпосередньо в артерії за допомогою датчика тиску, розміщеного на внутрішньосудинному катетері
Периферичний (неінвазивний) АТ	Дистальніше аорти, найчастіше у плечовій або променевої артерії
Центральний (аортальний) АТ	У проксимальному відділі висхідної аорти
Систолічна ампліфікація АТ	Підвищення систолічного АТ дистальніше по ходу судинного русла (наприклад у плечовій артерії порівняно з аортою чи у променевої порівняно з плечовою)

Складна кореляція периферичного та центрального АТ

Через явище систолічної ампліфікації «істинні» систолічний і пульсовий АТ у плечовій артерії зазвичай вищі, ніж відповідні показники в аорті. У міру того як хвиля тиску рухається від високоеластичних центральних артерій до більш жорсткої плечової артерії, верхня частина хвилі стає вужчою, її пік загострюється, а систолічний та пульсовий тиск зростають без істотних змін діастолічного (рис. 1).

Систолічний АТ може бути вищим у плечовій артерії, ніж в аорті, на 40 мм рт. ст. і навіть більше [5]. У той самий час показники неінвазивного вимірювання (аускультативним та осцилометричним методами) зазвичай нижчі, ніж інвазивного (рис. 2).

У зв'язку зі старінням чи розвитком деяких патологічних станів посилюється невідповідність між окремими ділянками судинного русла (наприклад висхідна частина аорти, на відміну від низхідної, розширюється), місця біфуркацій звужуються тощо [6]. Тому до тиску, що утворений прямим током крові під час систоли, додаються спрямовані до серця відбиті хвилі, утворені в місцях звужень та перепадів у жорсткості судин, які часто виникають на біфуркаціях. Підвищення (аугментацію) центрального пульсового тиску кількісно оцінюють за допомогою індексу аугментації, аналізуючи,

наскільки (%) другий пік (віддзеркалене підсилення) вищий за перший (первісна пульсова хвиля) (рис. 3). З підвищенням індексу аугментації абсолютний систолічний тиск в аорті зростає, а ампліфікація знижується.

Інтервал часу від початку систолічної хвилі до появи зворотної (Timing of the returning — T_R) є сурогатним маркером швидкості пульсової хвилі (ШПХ) у аорті. Тож зниження еластичності (артеріальна жорсткість, stiffness) виникає фізі-

Рисунок 1 Зміна форми пульсової хвилі від аорти до променевої артерії [5]

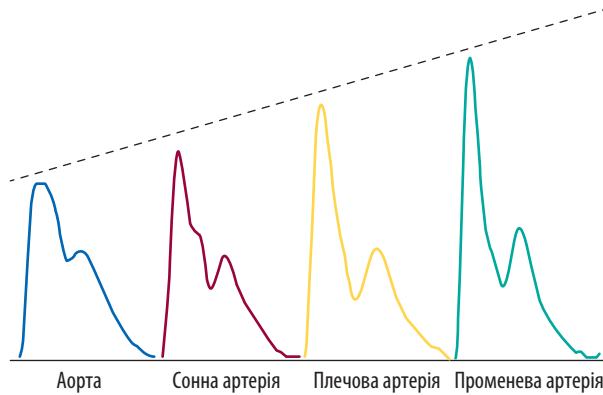


Рисунок 2 Схематичне зображення розбіжностей показників при різних методах вимірювання АТ (заштрихована червоним кольором зона А являє собою істинну (внутрішньоартеріальну) систолічну ампліфікацію, а В — оціночну ампліфікацію систолічного АТ при неінвазивному вимірюванні [4])

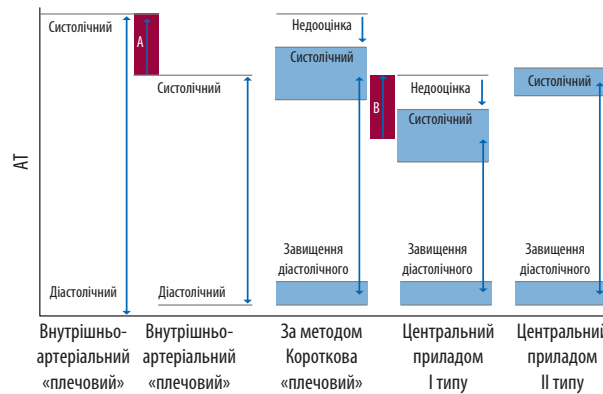


Рисунок 3 Приклад центральної пульсової хвилі із зазначенням її компонентів для аналізу, де P1 та P2 — перший та другий систолічний пік [7]



ологічно зі старінням, але може прискорюватися на додаток до генетичних детермінант (стать), низки інших факторів, таких як зріст, частота серцевих скорочень, ожиріння, резистентність до інсуліну, цукровий діабет, прийом деяких ліків та системні судинні захворювання. Вважається, що збільшення ШПХ на 1 м/с підвищує ризик розвитку серцево-судинної події на 14%, а ризик смерті від серцево-судинних захворювань — на 15% [8].

Центральний АТ є предиктором серцево-судинних ускладнень

Центральний АТ може відображати навантаження на серце та великі артерії краще, ніж периферичний, особливо в осіб зі значною систолічною ампліфікацією. Продемонстровано, що центральний систолічний АТ та індекс аугментації більш тісно пов'язані з індексом маси лівого шлуночка, товщиною інтими — медіа сонної артерії та ШПХ порівняно з плечовим систолічним АТ. Крім того, поздовжні дослідження підтверджують, що зміни центрального, а не плечового АТ, пов'язані з мікроальбумінурією та когнітивним старінням [3, 7, 9].

Великі дослідження та систематичні огляди можуть допомогти відокремити когорти пацієнтів, у яких дослідження центральної гемодинаміки буде мати додаткову цінність. Потужний метааналіз індивідуальних, а не сукупних даних за допомогою Міжнародної бази даних властивостей центральної артерії для стратифікації ризику (International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification — IDCARS) також показали, що центральний і плечовий АТ пов'язані із серцево-судинними ускладненнями однаковою мірою. На його основі виділено групи пацієнтів, що потребували різних підходів до корекції антигіпертензивної терапії залежно від показників центрального тиску [10, 11]. Ще один систематичний огляд та метааналіз 35 досліджень за участю осіб віком старше 60 років свідчить про сильний зв'язок між центральним АТ і показниками як серцево-судинної, так і загальної смертності серед населення літнього віку [12]. Аналогічні результати отримані ще в одному метааналізі та систематичному огляді [13].

Зовсім свіжий, опублікований 7 лютого аналіз даних спостереження протягом 20–25 років за 1219 особами тайської національності, що не приймали АГП, дозволив зробити висновок щодо оптимальної діагностичної тактики [14]. Він базується на тому, що три методи надавали подібні оцінки довгострокового ризику летальних і нефатальних серцево-судинних подій, при цьому амбулаторний моніторинг периферичного АТ у денні часи мав найвищу точність, за ним слідувало «офісне» вимірювання центрального АТ, а потім — «офісне» периферичного. «Офісна» плечова нормотензія (<130/80 мм рт. ст.) ефективно визначила групу низького ризику довгострокових летальних і нефатальних серцево-судинних подій. Додавання «офісного» вимірювання центрального АТ чи денного моніторингу посилило прогностичне значення. Зокрема, поєднана (центральна та периферична) «офісна» центральна та периферична АГ визначила групу справді високого ризику, тоді як «офісна» плечова АГ сама по собі може і не бути суттєво пов'язаною з ризиком, якщо «офісний» центральний АТ <130/80 мм рт. ст. (можливий синдром «білого халата»).

Ізольовані центральна та плечова АГ пов'язані з підвищеним ризиком

Надійні дані свідчать про значні розбіжності щодо центрального АТ серед осіб із подібним плечовим АТ [15–17]. Для прикладу наведемо результати одного з найсвіжіших



метааналіз даних бази IDCARS (майже 11 тис. учасників з 4 континентів) [10] (рис. 4). Порівняно з особами з нормальною АТ, пацієнти з ізольованою плечовою АГ частіше були чоловіками та вживали алкоголь, мали вищий зріст, більшу масу тіла та швидший пульс. Пацієнти з ізольованою центральною та поєднаною АГ мали спільні характеристики. Вони були старшого віку, мали вищі індекс маси тіла, рівень загального холестерину в сироватці крові, частоту серцево-судинних захворювань в анамнезі та прийому АГП. Пацієнти з ізольованою центральною АГ частіше були жінками, мали найповільніший серцевий ритм серед 4 груп і частіше приймали блокатори β -адренорецепторів. Згідно з цими даними близько 5% дорослої популяції мають ізольовану плечову АГ, тож призначення їм антигіпертензивної терапії є надмірним. Навпаки, майже 4% мають ізольовану центральну АГ, що не виявляється традиційним способом і розцінюється як така, що не має показань до лікування. Між тим ця група характеризується високим ризиком ускладнень.

АГП чинять різний вплив на центральний АТ

Донедавна поширеною була думка, що зниження АТ саме по собі має більше значення, ніж вибір АГП [5]. Однак результати двох комплексних метааналізів [18, 19] разом із великими порівняльними дослідженнями, включаючи MRC-Elderly [20], LIFE [21] та ASCOT [22], демонструють, що різні класи АГП можуть відрізнятися за впливом на центральну та периферичну гемодинаміку і що нові АГП, такі як діючі на ренін-ангіотензинову систему (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та сартани) і блокатори кальцієвих каналів, можуть бути ефективнішими за старші, такі як діуретики, блокатори β - та α -адренорецепторів, щодо впливу на центральну гемодинаміку. Останні суттєво знижували центральний АТ та індекс аугментації порівняно із більш «старими» засобами, як свідчать результати нещодавно проведеного метааналізу [23]. Принаймні частково ці спостереження може пояснити різниця у впливі препаратів на частоту серцевих скорочень і вазодилатацію — важливі регулятори центральної гемодинаміки.

Фіксовані комбінації на основі амлодипіну: порівняння інгібіторів АПФ та сартану

Інтерес до з'ясування механізмів, завдяки яким АГП знижують серцево-судинний ризик, окрім зниження АТ, посилюється з отриманням результатів таких досліджень, як ASCOT [22]. За результатами останнього терапія на основі амлодипіну порівняно із такою на основі атенололу забезпечила лише невелику перевагу у зниженні АТ (з різницею 2,7/1,9 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), проте користь у вигляді зниження ризику смерті та серцево-судинних подій була значною. Поступово з'ясувалося, що більш «нові» препарати забезпечували переваги стосовно центральної гемодинаміки [27]. Так, у дослідженні SAFE блокатор кальцієвих каналів амлодипін перевершив блокатор β -адренорецепторів атенолол у зниженні центрального систолічного АТ, незважаючи на порівнянний вплив на плечовий АТ [28, 29]. Доведено, що він знижує центральний АТ більше, ніж периферичний, що сприяє зниженню жорсткості судин.

У кількох експериментальних і клінічних дослідженнях повідомляли про сприятливий вплив блокаторів рецепторів ангіотензину, таких як олмесартан, на судинну патологію [24]. Саме олмесартан, за результатами метааналізу 22 досліджень, забезпечував більше зниження діастолічного і систо-

Рисунок 4 Частота різних фенотипів АГ за критеріями Американського коледжу кардіології/Американської кардіологічної асоціації (American College of Cardiology/American Heart Association — ACC/AHA) (систоличний плечовий тиск ≥ 130 ; центральний ≥ 120 мм рт. ст.*) та відповідне відношення ризиків серцево-судинних та цереброваскулярних подій [10]

Ізольована центральна АГ (3,7%)	Поєднана АГ (48,2%)
Серцево-судинні події 2,28 (1,21–4,30)	Серцево-судинні події 2,02 (1,41–2,91)
Цереброваскулярні події 3,71 (1,37–10,06)	Цереброваскулярні події 2,60 (1,35–5,00)
Нормальний АТ (43,1%)	Ізольована периферична АГ (5,0%)
	Серцево-судинні події 1,30 (95% довірчий інтервал 0,58–2,94)
	2,21 (0,62–7,97)

*Центральний систолічний АТ приблизно на 10 мм рт. ст. нижчий за периферичний, тож, за критеріями ACC/AHA (2017 р.), у нормі $< 130/90$ мм рт. ст.; відповідно до настанови 2018 р. Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) пороговий показник плечового АТ — 140/90, центрального — 130/90 мм рт. ст.

лічного АТ порівняно з лозартаном та валсартаном [25]. Він також знижував центральний АТ та покращував показники центральної гемодинаміки у пацієнтів з метаболічним синдромом [26]. Блокатори кальцієвих каналів також знижують ШПХ та аугментацію, але меншою мірою, ніж блокатори рецепторів ангіотензину.

Наслідуючи досвід SAFE, багатоцентрове в паралельних групах дослідження не меншої (non inferior) ефективності SEVITENSION мало на меті оцінити, чи знижує комбінація олмесартану/амлодипіну центральний АТ так само, як комбінація периндоприлу/амлодипіну [30]. Його учасники (всього 600, середній вік 60,9 року) у подвійному сліпому режимі отримували фіксовану комбінацію олмесартану/амлодипіну (40/10 мг) чи периндоприлу/амлодипіну (8/10 мг). Гідрохлортиазид додавали на 4-му, 8-му або 12-му тижні пацієнтам з неадекватним контролем АТ.

Ефективність олмесартану/амлодипіну щодо первинної кінцевої точки — зниження центрального систолічного АТ ($14,5 \pm 0,83$ мм рт. ст.), перевищила попередньо визначену межу порівнянного результату, тобто ця комбінація перевершила периндоприл/амлодипін зі статистично значущою достовірністю. Так, різниця між групами становила $-4,2 \pm 1,18$ мм рт. ст. з 95% довірчим інтервалом ($-6,48 \dots -1,83$ мм рт. ст.).

Перевага олмесартану/амлодипіну над периндоприлом/амлодипіном також встановлена для більшості вторинних кінцевих точок ефективності. Так, 75,6% учасників, що отримували цю комбінацію, досягли нормалізації АТ (середній систолічний/діастолічний АТ 140/90 мм рт. ст.) проти 57,5% у групі порівняння ($p = 0,0001$). Автори дійшли висновку, що комбінація олмесартан/амлодипін була кращою за периндоприл/амлодипін у зниженні центрального АТ і щодо інших показників ефективності, включаючи зниження центрального діастолічного, 24-годинного середнього АТ та індексу аугментації.

Учасники SEVITENSION мали також цілий ряд факторів ризику серцево-судинних ускладнень, включаючи погіршення толерантності до глюкози, що пов'язане зі зростанням жорсткості центральних і периферичних артерій. Щоб оцінити ефективність комбінованої терапії у хворих з цукровим діабетом 2-го типу, проведено post-hoc аналіз даних SEVITENSION [31]. Встановлено, що лікування олмесартаном/

амлодипіном дозволило більшій кількості пацієнтів з цукровим діабетом досягти контролю АТ порівняно з тими, які отримували периндоприл/амлодипін (73,3 проти 59,1%; $p=0,03$).

Суворошого контролю АТ (тобто $<130/80$ мм рт. ст.) досягнуто також переважною більшістю пацієнтів, які отримували першу комбінацію (37,6% проти 21,8%; $p=0,0118$). Більш сприятливі результати виявлено і щодо центрального АТ та інших гемодинамічних параметрів. Таким чином, блокада кальцієвих каналів та ренін-ангіотензинової системи відіграє важливу роль у зниженні АТ та ризику серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет.

Дослідження SEVITENSION продемонструвало вищу ефективність олесартану/амлодипіну у зниженні центрального АТ, а також 24-годинного амбулаторного АТ і АТ сидячи порівняно з периндоприлом/амлодипіном у пацієнтів з АГ та додатковими факторами ризику. Тож пацієнтам, у яких АТ адекватно не контролюється за допомогою монотерапії, може бути рекомендовано комбінацію олесартану/амлодипіну.

Висновки для практики

- Центральний систолічний АТ сильніше пов'язаний з пошкодженням органів-мішеней, ніж периферичний.
- Визначення показників центральної гемодинаміки допомагає встановити діагноз АГ та уточнити довгостроковий ризик серцево-судинних подій.
- Особливо високим він є у пацієнтів з одночасним підвищенням центрального та периферичного АТ.
- Залишковий серцево-судинний ризик у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, може бути частково пояснений підвищенням центрального АТ, що зберігається на фоні контролю периферичного АТ.
- Вплив різних АГП на показники центральної гемодинаміки слід враховувати при призначенні терапії, особливо хворим з додатковими факторами ризику.



Список використаної літератури

1. Vlachopoulos K., Aznaouridis K., O'Rourke M.F. et al. (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 31(15): 1865–1871.
2. Cheng H.M., Chuang S.Y., Sung S.H. et al. (2013) Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(19): 1780–1787.
3. Cheng H.M., Chuang S.Y., Wang T.D. et al. (2020) Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 22(3): 391–406.
4. Sharman J.E., Avolio A.P., Baulmann J. et al. (2017) Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur. Heart J.*, 38(37): 2805–2812.
5. McEnery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J. et al. (2014) Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur. Heart J.*, 35(26): 1719–1725.
6. Abdullateef S., Mariscal-Harana J., Khir A.W. (2021) Impact of tapering of arterial vessels on blood pressure, pulse wave velocity, and wave intensity analysis using one-dimensional computational model. *Int. J. Numer. Method Biomed. Eng.*, 37(11): e3312.
7. Sharman J.E., Davies J.E., Jenkins C., Marwick T.H. (2009) Augmentation index, left ventricular contractility, and wave reflection. *Hypertension*, 54(5): 1099–1105.
8. Caverio-Redondo I., Saz-Lara A., García-Ortiz L. et al. (2021) Comparative Effect of Antihypertensive Drugs in Improving Arterial Stiffness in Hypertensive Adults (RIGIPREV Study). A Protocol for Network Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(24): 13353.
9. Williams B., Cockcroft J.R., Kario K. et al. (2017) Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension*, 69(3): 411–420.
10. Cheng Y.B., Thijs L., Aparicio L.S. et al. (2022) International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification (IDCARS) Investigators. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension*, 79(5): 1101–1111.
11. Cheng Y.B., Li Y., Cheng H.M. et al. (2022) Central hypertension is a non-negligible cardiovascular risk factor. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 24(9): 1174–1179.
12. Veceli T., Brambilla B., Pereira R.Q. et al. (2021) Prediction of all-cause and cardiovascular mortality using central hemodynamic indices among elderly people: systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med. J.*, 139(2): 123–126.
13. Li W.F., Huang Y.Q., Feng Y.Q. (2019) Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.*, 33(7): 531–541.
14. Chuang S.Y., Cheng H.M., Chang W.L. et al. (2023) 130/80 mmHg as a unifying hypertension threshold for office brachial, office central, and ambulatory daytime brachial blood pressure. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, Feb. 7.
15. Chuang S.Y., Chang H.Y., Cheng H.M. et al. (2019) Impacts of the new 2017 ACC/AHA hypertension guideline on the prevalence of brachial hypertension and its concordance with central hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 32(4): 409–417.
16. Benetos A., Thomas F., Joly L. et al. (2010) Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55(10): 1032–1037.
17. Yu S., Xiong J., Lu Y. et al. (2018) The prevalence of central hypertension defined by a central blood pressure type I device and its association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 12(3): 211–219.
18. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. (2004) Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*, 364: 1684–1689.
19. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. (2005) Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A Meta-Analysis. *Lancet*, 366: 1545–1553.
20. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results (1992) MRC Working Party. *BMJ*, 304: 405–412.
21. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359: 995–1003.
22. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366: 895–906.
23. Cheng Y.B., Xia J.H., Li Y., Wang J.G. (2021) Antihypertensive Treatment and Central Arterial Hemodynamics: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Physiol.*, 12: 762586.
24. Raff U., Walker S., Ott C. et al. (2015) Olmesartan improves pulse wave velocity and lowers central systolic blood pressure and ambulatory blood pressure in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 17(2): 98–104.
25. Wang L., Zhao J.W., Liu B. et al. (2012) Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 12(5): 335–344.
26. Raff U., Walker S., Ott C. et al. (2015) Olmesartan improves pulse wave velocity and lowers central systolic blood pressure and ambulatory blood pressure in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 17(2): 98–104.
27. Jatic Z., Skopljak A., Hebibovic S. et al. (2019) Effects of Different Antihypertensive Drug Combinations on Blood Pressure and Arterial Stiffness. *Med. Arch.*, 73(3): 157–162.
28. Schiffrin E.L. (1995) Effect of antihypertensive therapy on small artery structure in hypertensive patients. *Hypertension*, 26: 716–718.
29. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. (2006) Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 113: 1213–1225.
30. Ruilope L.M., Schaefer A. (2011) Efficacy of Sevikar® compared to the combination of perindopril plus amlodipine on central arterial blood pressure in patients with moderate-to-severe hypertension: Rationale and design of the SEVITENSION study. *Contemp. Clin. Trials*, 32(5): 710–716.
31. Ruilope L.M.; SEVITENSION Study Investigators (2016) Fixed-Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril+Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes. *J. Clin. Hypertens.*, 18(6): 528–535.

Мікросудинна стенокардія крізь призму застосування нікорандилу

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Анотація. Останнім часом клініцисти приділяють багато уваги мікросудинній стенокардії, намагаючись пояснити виникнення стенокардичного болю при відсутності обструкції великих епікардіальних коронарних артерій за даними коронарографії. Такі авторитетні міжнародні організації, як Європейська асоціація з черезшкірних серцево-судинних інтервенцій (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions — EAPCI) та Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology), розробили чіткі діагностичні критерії мікросудинної стенокардії, які базуються на виявленні мікросудинної коронарної дисфункції під час неінвазивних та інвазивних інструментальних досліджень. З метою лікування мікросудинної коронарної дисфункції настанова EAPCI передбачає призначення препаратів, які здатні поліпшити функцію ендотелію, знизити потребу в кисні, нівелювати вазоспазм та знизити вісцеральну перцепцію болю. В якості першого препарату другої лінії терапії EAPCI радить застосовувати нікорандил, який сприяє вазодилатації та активації АТФ-залежних калієвих каналів, що зумовлює розширення мікросудин, покращання ендотеліальної функції та посилення кровоплину. У статті розглянуто основні механізми дії нікорандилу, приведено дані рандомізованих контрольованих досліджень, систематичних оглядів та метааналізів, які демонструють здатність нікорандилу поліпшувати коронарний кровоплин при обструктивній та необструктивній ішемічній хворобі серця.

Ключові слова: мікросудинна стенокардія, мікросудинна коронарна дисфункція, клінічні настанови, нікорандил.

Вступ

Протягом багатьох років серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати верхні рядки рейтингів найбільш поширених патологій. Згідно з даними останнього дослідження Global Burden of Disease у 2021 р. у світі зареєстровано 621 млн випадків ССЗ, причому загальна поширеність ССЗ та рівень кардіоваскулярної смертності в Україні значно перевищували середні світові показники та становили 12 964,3 та 905,2 випадку на 100 тис. населення відповідно [1]. У країнах Східної Європи ішемічна хвороба серця (ІХС) впевнено лідирує серед різних ССЗ, займаючи 1-ше місце за поширеністю (927,136 випадку на 100 тис. населення) та вважаючись найбільш вірогідною причиною смерті (253,5 випадку на 100 тис. населення) [1].

Необструктивна ІХС

В основному типові клінічні прояви ІХС пов'язані з обструкцією магістральних епікардіальних судин, яка перешкоджає кровоплину та виникає внаслідок їх анатомічного атеросклеротичного та/або функціонального стенозу [2]. Іноді ангінозний біль виникає на тлі інтактних великих коронарних судин, і навіть коронарна ангіографія не здатна виявити гемодинамічно значущі атеросклеротичні бляшки [2]. Такий стан раніше не могли пояснити та називали «коронарний синдром Х», але зараз подібні випадки розглядають як ішемію без обструкції коронарних судин (ІБОКС), або необструктивну ІХС. ІБОКС може бути викликана спазмом невеликих судин, тоді вона клінічно виявляється стенокардією Принцметала, або мікросудинною коронарною дисфункцією (МКД) преартеріол, артеріол та капілярів, яка маніфестує мікросудинною стенокардією (рис. 1). Останнє оновлення Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду містить окремий код для МКД, яка кодується шифром VA86 як «захворювання коронарних мікросудин» [3].

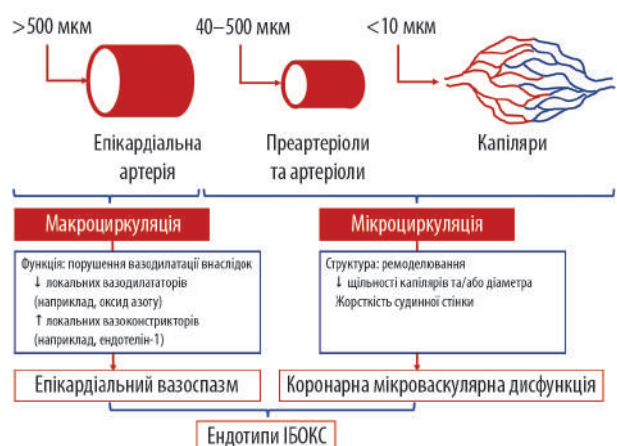
Виникнення МКД пояснюють порушенням коронарної фізіології та кровоплину в коронарних судинах, діаметр яких <500 мкм: артеріолах, преартеріолах, капілярах (див. рис. 1) [4]. Зумовлюють розвиток МКД артеріальна

гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), тютюнопаління, цукровий діабет, ожиріння, дисліпідемія, дефіцит естрогенів у жінок. Ендотеліальна дисфункція визнана не тільки фактором ризику МКД, а також незалежним предиктором розвитку інфаркту міокарда (ІМ) або нестабільної стенокардії (відношення шансів 2,85; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01–9,25; $p=0,03$) протягом 1 року [5].

Патогенетичними етапами виникнення МКД вважають активацію запалення, підвищення активності оксидативного стресу, зростання внутрішньосудинного тиску та напруги зсуву, автономну дисфункцію, зростання активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, посилення активації тромбоцитів. Усе це обмежує здатність мікросудин до дилатації, призводить до зменшення коронарного резерву кровоплину та зумовлює виникнення болю або посилення його сприйняття [2].

Згідно з діючою настановою Європейської асоціації з черезшкірних серцево-судинних інтервенцій (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions —

Рисунок 1 Анатомічні структури та патофізіологічні ендотипи ІБОКС [4]



Таблиця 1 Діагностичні критерії мікросудинної стенокардії [2]

Кри-терій	Доказ	Діагностичний параметр
1	Симптоми міокардальної ішемії	Стенокардія напруги або спокою Задишка при фізичному навантаженні
2	Відсутність обструкції коронарних судин (звуження <50% або фракційний резерв кровоплину >0,80)	Комп'ютерна томографія коронарних судин Інвазивна коронароангіографія
3	Об'єктивні докази міокардальної ішемії	Наявність реверсійних вад, патології або резерву кровотоку за даними функціональних візуалізуючих досліджень
4	Докази порушення функціонування коронарних мікросудин	Порушення коронарного резерву кровоплину, яке діагностовано за допомогою інвазивних або неінвазивних досліджень Спазм коронарних мікросудин (поява симптомів, зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) за відсутності епікардального спазму під час тесту з ацетилхоліном) Патологічні індекси коронарної мікросудинної резистентності (індекс мікроциркуляторної резистентності ≥ 25)

ЕАРСІ) мікросудинну стенокардію діагностують за наявності 4 критеріїв (табл. 1). Встановлення діагнозу МКД потребує поглибленого інструментального обстеження: підтвердити факт ішемії міокарда можна за допомогою ЕКГ, стрес-ехокардіографії та магнітно-резонансної томографії (МРТ), позитронно-емісійної томографії, а відсутність обструкції великих епікардальних судин — коронароангіографії.

Лікування

Згідно з міжнародними рекомендаціями ЕАРСІ та національними настановами лікування МКД ґрунтується на корекції факторів ризику та призначенні препаратів, здатних поліпшити функцію ендотелію, знизити потребу в кисні, нівелювати вазоспазм та знизити вісцеральну перцепцію болю [2, 6].

Робоча група з питань коронарної патофізіології та мікроциркуляції Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) передбачає призначення 4 груп препаратів з метою вторинної профілактики МКД: блокатори β -адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину II, статини та антитромбоцитарні засоби [7].

Представники ЕАРСІ підтримують доцільність призначення блокаторів β -адренорецепторів, але перелік антиангінальних препаратів 1-ї лінії доповнюють блокаторами кальцієвих каналів та підкреслюють виняткову роль нікорандилу у лікуванні як МКД, так і вазоспастичної стенокардії (рис. 2). Вітчизняні настанови рекомендують застосовувати нікорандил з метою зниження частоти нападів стенокардії та покращання толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів, які погано переносять або мають протипоказання чи недостатньо контролюють симптоми за допомогою блокаторів β -адренорецепторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів тривалої дії (клас рекомендацій ІІа, рівень доказовості В) [6]. Слід додати, що настанови ЕАРСІ та ESC не передбачають призначення нітратів пролонгованої дії та молсидоміну з метою лікування МКД [2, 7].

Нікорандил: від механізмів дії до даних доказової медицини

Таке виняткове ставлення до нікорандилу пояснюється його унікальним механізмом дії. З одного боку, як донатор оксиду азоту він, як і нітрати, сприяє вазодилатації коронарних капілярів, артерій, розслабляє їх гладкі м'язи, знижує переднавантаження на міокард [8]. З іншого боку, він забезпечує активацію АТФ-залежних калієвих каналів, знижує внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} , збільшує вміст K^+ , покращує ендотеліальну функцію, розширює мікросудини діаметром

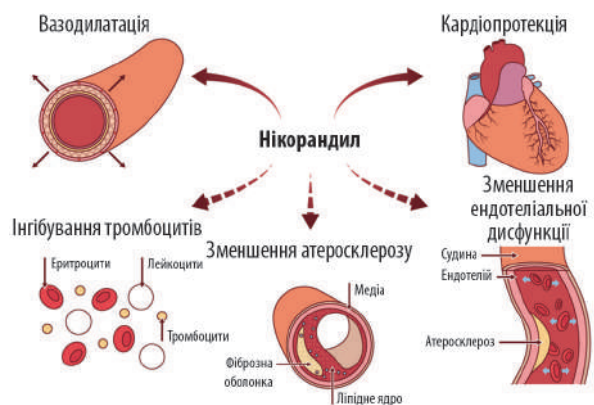
100–200 мкм та посилює кровоплин [8]. Припускається, що нікорандил здатний інгібувати агрегацію тромбоцитів та зменшувати розмір атеросклеротичних бляшок (рис. 3) [9].

Описані властивості дозволяють нікорандилу попереджувати реперфузійне порушення мікроциркуляції та відновлювати стан мітохондрій кардіоцитів [10], покращувати мікроциркуляцію міокарда у хворих на гострий ІМ, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) [11] та знижувати рівень смертності у пацієнтів з ІХС [12]. Метааналіз 14 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) довів, що застосування нікорандилу під час планового ЧКВ асоційоване

Рисунок 2 Рекомендації ЕАРСІ щодо лікування ІБОКС [2]



Рисунок 3 Основні механізми дії нікорандилу: доведені та потенційні [9]



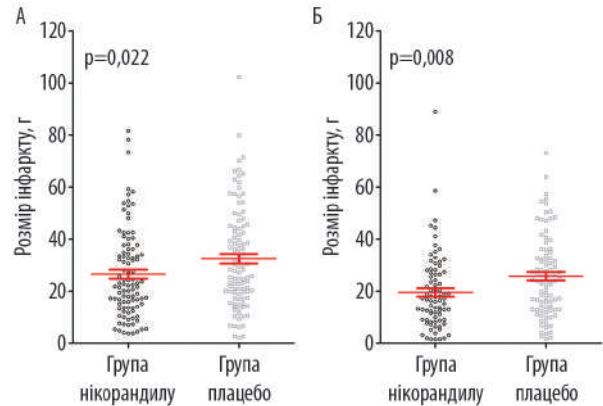
зі зниженням розвитку ІМ (відносний ризик (BP) 0,58; $p=0,001$) та контраст-індукованої нефропатії (BP 0,36; $p<0,00001$) після процедури [13]. Болюсне інтракоронарне введення нікорандилу пацієнтам з ІХС під час ЧКВ знижує активність системного запалення та оксидативного стресу, спричинену інтервенційним втручанням [14]. Комбінація нікорандилу з ацетилсаліциловою кислотою сприяє зменшенню вираженості ішемії міокарда у хворих на ІХС та супроводжується вірогідним ($p<0,05$) зростанням показників фракції викиду (ФВ) ЛШ, пікової швидкості раннього/пізнього діастолічного кровотоку (Е/А), швидшим зниженням сегмента ST порівняно з контролем [15].

Яскравим прикладом сприятливого впливу нікорандилу на коронарну мікроциркуляцію є результати нещодавно опублікованого багатоцентрового проспективного подвійного сліпого РКД CHANGE, в якому вивчали здатність нікорандилу впливати на розмір ІМ на тлі проведення ЧКВ [16]. Пацієнтів з ІМ та підйомом сегмента ST рандомізували для внутрішньовенного введення нікорандилу ($n=120$) або плацебо ($n=118$) перед реперфузією. В якості первинної кінцевої точки обрали розмір інфаркту за даними МРТ, яку виконували через 5–7 днів та 6 міс після ЧКВ. Доведено, що розмір інфаркту через 5–7 днів після реперфузії був значно меншим у групі нікорандилу порівняно з групою плацебо ($26,5\pm 17,1$ проти $32,4\pm 19,3$ г; $p=0,022$); зазначений ефект залишався вірогідним через 6 міс ($19,5\pm 14,4$ проти $25,7\pm 15,4$ г; $p=0,008$) (рис. 4).

Частота виникнення феномена невідновлення/повільного відновлення кровотоку під час першого ЧКВ була значно нижчою в групі нікорандилу, ніж у групі плацебо (9,2 проти 26,3%; $p=0,001$); повне повернення сегмента ST на ізолінію частіше констатували при прийомі нікорандилу порівняно з плацебо (90,8 проти 78,0%; $p=0,006$). Застосування нікорандилу асоціювалося з вірогідним зростанням ФВ ЛШ як через 5–7 днів ($47,0\pm 10,2$ проти $43,3\pm 10,0$ %; $p=0,011$), так і через 6 міс ($50,1\pm 9,7$ проти $46,4\pm 8,5$ %; $p=0,009$) після реперфузії. Отримані дані щодо покращання перфузії міокарда, збільшення ФВ ЛШ, зменшення розмірів ІМ вчені пояснили поліпшенням коронарної мікросудинної циркуляції [16].

Доведена ефективність застосування нікорандилу в лікуванні мікросудинної стенокардії. Згідно з результатами метааналізу 24 РКД призначення нікорандилу хворим на кардіальний синдром Х сприяє нівелюванню симптомів стенокардії (BP 1,24; 95% ДІ 1,19–1,29; $p<0,00001$), покращанню ЕКГ у спокої (BP 1,24; 95% ДІ 1,15–1,33; $p<0,00001$), подовженню часу до депресії сегмента ST на 1 мм під час виконання тредміл-тесту (зважаючи на різницю середніх (ЗРС) 38,41; 95% ДІ 18,46–58,36;

Рисунок 4 Вплив нікорандилу на розмір ІМ, за даними МРТ серця [16]



А — розмір ІМ через 5–7 днів після реперфузії; Б — розмір ІМ через 6 міс після реперфузії; червоні лінії демонструють середнє значення \pm стандартну похибку середнього.

$p=0,0002$), поліпшенню функції ендотелію завдяки зниженню рівня ендотеліну-1 (стандартизована різниця середніх $-2,22$; 95% ДІ $-2,61$... $-1,83$; $p<0,00001$) і зростання вмісту оксиду азоту (ЗРС 27,45; 95% ДІ 125,65–29,24; $p<0,00001$) [17]. Зараз планується проведення систематичного огляду та метааналізу, в якому буде більш детально оцінені ефективність та безпека нікорандилу в лікуванні мікросудинної стенокардії [18].

Нікорандил має низку переваг порівняно з іншими вазодилататорами. На відміну від пролонгованих нітратів, призначення нікорандилу хворим на ІМ сприяє більш значному зниженню пікових концентрацій креатинінікінази (маркера ураження міокарда), зменшенню розміру ІМ за даними МРТ [19] та вірогідному покращанню ендотеліальної функції у хворих на стабільну ІХС [20]. Вірогідність виникнення мікросудинної обструкції та її ступінь на тлі прийому нікорандилу значно менше, ніж при застосуванні нітратів [19]. Порівняльна характеристика нітратів тривалої дії, іншого донатора оксиду азоту (молсидомін) та нікорандилу свідчить на користь останнього (табл. 2) [9].

Нікорель® — єдиний препарат нікорандилу на вітчизняному фармацевтичному ринку. Кожна таблетка препарату містить 10 або 20 мг нікорандилу. Стартова доза нікорандилу (Нікорель®) становить 10 мг 2 рази на добу з можливим наступним підвищенням дозування до 40 мг 2 рази на добу.

Таблиця 2 Порівняльна характеристика нітратів, нікорандилу та молсидоміну [9]

Показник	Нітрати тривалої дії	Нікорандил	Молсидомін
Докази ефективності при стенокардії напруги	Так	Так	Так
РКД	Так	Так	Так
Порівняння з плацебо	Так	Так	Так
Переваги при додаванні до терапії першої лінії	Так, але доказові дані низької якості	Так	Так
Переваги при мікросудинній дисфункції	Ні	Так	Немає даних
Побовання щодо незадовільної переносимості та посилення ендотеліальної дисфункції	Так	Ні	Суперечливі дані
Вартість 28-денного курсу лікування	Ізосорбиду мононітрат 25 мг, капсули тривалого вивільнення Вартість за рецептом: 9 фунтів	Нікорандил (20 мг 2 рази/добу) Вартість за рецептом: 9 фунтів	Молсидомін (2 мг) Вартість за рецептом:
	Ізосорбиду мононітрат MR (60 мг), таблетки тривалого вивільнення Базова вартість: 10,5 фунта	Нікорандил (20 мг 2 рази/добу) Базова вартість: 4,59 фунта	9 фунтів
	Ізосорбиду динітрат (20 мг 2 рази на добу) Вартість: 29,04 фунта		

Висновок

Детальне вивчення особливостей виникнення МКД дало змогу експертам ЕАПСІ та ESC розробити та представити настанови з діагностики та лікування мікросудинної стенокардії. Підтвердження діагнозу МКД досить складне та дороговартісне, ґрунтується на проведенні складних неінвазивних та інвазивних інструментальних досліджень. Нікорандил (Нікорель®) рекомендований ЕАПСІ та вітчизняними клінічними настановами для лікування мікросудинної стенокардії. Нікорандил (Нікорель®) є препаратом з «чисельними перевагами та різноманітними механізмами дії, який може застосовуватися при різноманітних захворюваннях» [21], та являє собою «ефективний багатоцільовий засіб для кардіопротекції» [22].



Список використаної літератури

- Lindstrom M., DeCleene N., Dorsey H. et al. (2022) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990–2021. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 80(25): 2372–2425.
- Kunadian V., Chieffo A., Camici P. et al. (2020) An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur. Heart J.*, 41(37): 3504–3520.
- icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1752457658.
- Fu B., Wei X., Lin Y. et al. (2022) Pathophysiologic Basis and Diagnostic Approaches for Ischemia With Non-obstructive Coronary Arteries: A Literature Review. *Front. Cardiovasc. Med.*, 9: 731059. doi: 10.3389/fcvm.2022.731059.
- Grigorian-Shamagian L., Oteo J., Gutiérrez-Barrios A. et al. (2023) Endothelial dysfunction in patients with angina and non-obstructed coronary arteries is associated with an increased risk of major cardiovascular events. Results of the Spanish ENDOCOR registry. *Int. J. Cardiol.*, 370: 18–25. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.169.
- www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf.
- Padro T., Manfrini O., Bugiardini R. et al. (2020) ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc. Res.*, 116(4): 741–755. doi: 10.1093/cvr/cvaa003.
- Zhang Y., Wang X., Liu R. et al. (2021) The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(2): e23888. doi: 10.1097/MD.00000000000023888.
- Cheng K., Alhumood K., El Shaer F. et al. (2021) The Role of Nicorandil in the Management of Chronic Coronary Syndromes in the Gulf Region. *Adv. Ther.*, 38(2): 925–948.
- Jiang X., Wu D., Jiang Z. et al. (2021) Protective Effect of Nicorandil on Cardiac Microvascular Injury: Role of Mitochondrial Integrity. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2021: 4665632.
- Shi L., Chen L., Qi G. et al. (2020) Effects of Intracoronary Nicorandil on Myocardial Microcirculation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 20(2): 191–198.
- Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. (2017) Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 17(1): 141.
- Li Y., Liu H., Peng W. et al. (2018) Nicorandil improves clinical outcomes in patients with stable angina pectoris requiring PCI: a systematic review and meta-analysis of 14 randomized trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 11(9): 855–865. doi: 10.1080/17512433.2018.1508342.
- Zong Y., Li J., Xu X. et al. (2021) Effects of nicorandil on systemic inflammation and oxidative stress induced by percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *J. Int. Med. Res.*, 49(12): 3000605211058873. doi: 10.1177/03000605211058873.
- Li Y., Zhao C., Xiong C. et al. (2022) Clinical Effect of Nicorandil Combined with Aspirin in the Treatment of Myocardial Ischemia. *Biomed. Res. Int.*, 2022: 2214411.
- Qian G., Zhang Y., Dong W. et al. (2022) Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CHANGE Trial. *J. Am. Heart Assoc.*, 11(18): e026232.
- Jia Q., Shi S., Yuan G. et al. (2020) The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 99(37): e22167.
- Zhang Y., Wang X., Liu R. et al. (2021) The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(2): e23888. doi: 10.1097/MD.00000000000023888.
- Yamada K., Isobe S., Ishii H. et al. (2016) Impacts of nicorandil on infarct myocardium in comparison with nitrate: assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Heart Vessels*, 31(9): 1430–1437. doi: 10.1007/s00380-015-0752-3.
- Tarkin J., Kaski J. (2016) Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 30(4): 367–378. doi: 10.1007/s10557-016-6668-z.
- Ahmed L. (2019) Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions. *Indian J. Pharmacol.*, 51(5): 296–301.
- Pearce L., Carr R., Yellon D. et al. (2023) Nicorandil — an Effective Multitarget Drug for Cardioprotection? *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 37(1): 5–8. doi: 10.1007/s10557-022-07397-x.

Microvascular angina through the lens of nicorandil therapy

T.L. Mozhyina

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Abstract. Recently, clinicians have been paying a lot of attention to microvascular angina, trying to explain the occurrence of angina pain in the absence of obstruction of large epicardial coronary arteries according to coronagraphy. Such authoritative international organizations as European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Society of Cardiology have developed and presented clear diagnostic criteria for microvascular angina, which focus on the detection of microvascular coronary dysfunction during non-invasive and invasive instrumental studies. In order to treat microvascular coronary dysfunction, the EAPSI guidelines prescribe drugs that can improve the function of the endothelium, reduce the need for oxygen, eliminate vasospasm, and reduce visceral pain perception. As the first drug of the second line of therapy, EAPSI representatives advise using nicorandil, which promotes vasodilatation and activation of ATP-dependent potassium channels, which leads to the expansion of microvessels, improvement of endothelial function and increased blood flow. The article discusses the main mechanisms of action of nicorandil and presents data from randomized controlled trials, systematic reviews and meta-analyses, which demonstrate the ability of nicorandil to improve coronary blood flow in obstructive and non-obstructive coronary heart disease.

Key words: microvascular angina, microvascular coronary dysfunction, clinical guidance, nicorandil.

Відомості про автора:

Можина Тетяна Леонідівна — кандидат медичних наук, лікар-консультант, Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна. orcid.org/0000-0001-8239-6093

Адреса для кореспонденції:

Можина Тетяна Леонідівна
61000, Харків, вул. Целіноградська, 58Б
E-mail: info@krakhmalova.com

Information about the author:

Mozhyina Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8239-6093

Address for correspondence:

Tetiana Mozhyina
61000, Kharkiv, Tsilinogradska str., 58B
E-mail: info@krakhmalova.com

Надійшла до редакції/Received: 14.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2023

ВИ ПІКЛУЄТЕСЯ ПРО МАЛЕНЬКИХ ПАЦІЄНТІВ. МИ ДОЛАЄМО ЖАР ТА БІЛЬ.

НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ*

- ✓ Тривала антипіретична дія та полегшення загального стану¹
- ✓ Периферійна протизапальна дія²
- ✓ Дія проти різних видів болю (*біль при прорізуванні зубів, головний біль, біль у горлі, біль при розтягненні зв'язок та інші види болю*)³

Не містить цукру, барвників
та натрію бензоату*

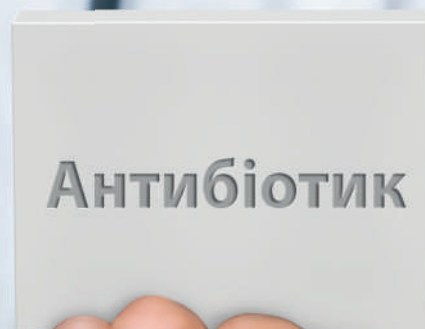


БЕРЕМО БІЛЬ НА СЕБЕ

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 100 мг/5 мл, РП МОЗ UA/8233/01/01 від 25.07.2017 із змінами. 1. Nay D. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337. 2. K.D.Rainsford - Ibuprofen Pharmacology, Therapeutics and Side Effects – 2012. 3. Відповідно до інструкції лікарського засобу НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 100 мг/5 мл, РП МОЗ UA/8233/01/01 від 25.07.2017 із змінами. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: ConsumerHealth_UA@reckitt.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Дата випуску: грудень 2022.

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



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

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

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепта.

*Wagenlehner et. al. Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе в паралельних групах рандомізоване багатодозне дослідження не нижчої ефективності фази III. Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159/00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: РП № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; **Канефрон® Н краплі оральні:** РП UA/4708/01/01 від 20.10.2021.
Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.

Терапія гострого та рецидивуючого циститу зі зменшенням навантаження антибіотиками та збереженням мікробіоти

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Міжнародний день нирки цього року проводився 9 березня під гаслом «Здоров'я нирок для всіх: готуючись до несподіваного, підтримуючи вразливих!» (Kidney Health for All: Preparing for the unexpected, supporting the vulnerable!) задля подолання перешкод у доступі до діагностики, терапії та догляду для всіх нефрологічних пацієнтів. Зокрема, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найбільш поширених інфекційних захворювань — близько 37% протягом життя [1]. Вважається, що ризик ІСШ серед жінок у 14 разів вищий, ніж чоловіків [2], у близько $\frac{1}{3}$ жінок відмічають принаймні один епізод циститу до 24-річного віку [3]. У більшості випадків ІСШ — це гострий неускладнений цистит, хоча пієлонефрит в якості ускладнення може виникати у 0,3–0,5% випадків ІСШ. Тому ефективне лікування та попередження ускладнень при цьому захворюванні стосуються буквально кожного особисто чи найближчого оточення.

Повторні інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є серйозною проблемою. Зокрема, у більшості жінок (79%) відмічають більше ніж один епізод захворювання протягом життя [4]. Так, після першого випадку ІСШ у близько 20–30% жінок другий виникне протягом 6 міс, а у 3% — третій протягом цього періоду. Поширеність бактеріальної етіології при ІСШ призводить до значного застошування антибіотиків широкого спектра дії, що загрожує розвитком резистентних уропатогенів. Особливо гостро ця проблема постає у зв'язку з рецидивуючими ІСШ (щонайменше 3 епізоди протягом 12 міс або як мінімум 2 — протягом 6 міс) [5]. Повторне застосування протимікробного засобу широкого спектра, у тому числі при інших інфекціях, травмах, операціях, може мати побічні ефекти. Тому лікування без антибіотиків є привабливою альтернативою.

Фактори ризику і проблеми лікування

Вважається, що патогенез неускладнених ІСШ у жінок полягає в контамінації вагінальних і періуретральних ділянок уропатогенами, які зазвичай знаходяться в кишечнику. У клітинах уротелію бактерії можуть швидко реплікуватися, утворюючи внутрішньоклітинні спільноти, які можуть уникати захисних механізмів хазяїна, що призводить до формування внутрішньоклітинних резервуарів [5]. Одним із ключових природних механізмів захисту від ІСШ є нормальна мікробіота у вагінальній та періуретральній ділянках, найчастіше видів *Lactobacillus*. Докази різної сили свідчать про роль наступних факторів ризику в розвитку ІСШ [6]:

- статевий акт протягом останнього тижня, особливо у жінок у перименопаузальний період, з новим сексуальним партнером або використання сперміцидної контрацепції протягом попереднього року (основний діючий інгредієнт ноноксінол-9 є токсичним для лактобактерій, але не для кишкової палички);

- рідкісне протягом доби випорожнення сечового міхура та нетримання сечі;
- прийом антибіотиків протягом попередніх 2 тиж;
- вплив холоду (руки, ноги, спина або сідниці піддавалися впливу холоду 30 хв або більше).

Найпоширенішими уропатогенами, відповідальними за ІСШ, є *Escherichia coli* (з частотою близько 65%), *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* та *Proteus mirabilis* [5]. Зокрема, стійкість ізолятів *Escherichia coli* до амоксициліну в Україні у 2020 р. становила 71,4% [7]. До цефалоспоринов III покоління, за тими ж даними, були не чутливі 53%, фторхінолонів — 42% ізолятів. Це набагато більше, ніж у Великобританії, де поширеність нечутливих фенотипів *Escherichia coli* становить 58; 11 та 16% відповідно. Тобто у найближчому майбутньому рутинною справою може стати комбінована терапія пацієнтів з ІСШ. Для запобігання цьому актуальним є пошук стратегій лікування ІСШ без антибіотиків, що також покращить якість життя пацієнтів за рахунок меншої кількості побічних ефектів.

Ретельне зважування доцільності антибіотикотерапії

Відповідно до чинних європейської та інших міжнародних настанов антибіотики все ще вважаються варіантом терапії першої лінії при ІСШ [8], але у випадках гострого неускладненого циститу із легко або помірно вираженими симптомами належним підходом у лікуванні ІСШ вважають також різні альтернативи, включаючи фітотерапію [9]. Із досить високим рівнем доказовості (IA–B) рекомендують застосовувати симптоматичне лікування без антибіотиків у разі гострих ІСШ із симптомами легкого або середнього ступеня тяжкості в національній клінічній настанові Німеччини [10]. Додатковою можливістю згідно з британськими рекомендаціями є відстрочене призначення антибіотиків жінкам з ІСШ

з урахуванням тяжкості симптомів та уподобань пацієнта [11]. Для уточнення показань до антибіотикотерапії можуть бути застосовані наявність у сечі еритроцитів та бактерій [12]. Більш диференційований підхід до призначення призводить до зменшення застосування антибіотиків на фоні збереження основних результатів стосовно ускладнень [13]. Особливо ретельний підхід потрібен у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку асимптоматичної бактеріурії, зокрема, жінок літнього віку. У таких пацієнток пропонують підвищити порогове значення для діагностики піурії з 10 до 300 лейкоцитів/мкл [14].

Одним із таких засобів, що затверджений для застосування у 31 країні, є Канефрон® Н, до складу якого входить спеціальний екстракт (BNO 1045) з трави золототисячника (*Centaurium erythraea, herba*), кореня любистку (*Levisticum officinale, radix*) та листя розмарину (*Rosmarinus officinalis, folium*) [13]. Препарат має сечогінні, спазмолітичні, протизапальні, антибактеріальні, антиоксидантні, знеболювальні та нефропротекторні властивості, а також вважається безпечним у період вагітності. Завдяки своїм «багатоцільовим» властивостям Канефрон® Н має потенціал для зменшення вираженості симптомів, пов'язаних із гострими ІСШ у нижніх відділах сечовивідних шляхів, таких як запальний біль, спазм та часте сечовипускання, а його антиадгезивна дія сприяє усуненню бактерій з сечовивідних шляхів. Ефективність препарату Канефрон® Н продемонстровано в цілій низці клінічних досліджень [15].

Ефективність монотерапії препаратом Канефрон® Н у лікуванні рецидивуючого циститу

У рандомізованому дослідженні за участю 90 пацієнток віком 18–45 років із рецидивуючим циститом, викликаним *E. coli* (з частотою епізодів до 2 разів на 6 міс або 3 разів на рік), Канефрон® Н підсилював ефективність антибіотика у схемі лікування щодо зменшення вираженості симптомів циститу через 7 днів порівняно з групою, що отримувала лише офлоксацин [15]. Ще важливішим було те, що частота повторних епізодів циститу в досліджуваній групі завжди була нижчою, ніж у контрольній, зі статистично значущою різницею через 6 міс (8,9% проти 17,8%) і через 12 міс (15,5% проти 35,5%). При цьому пацієнтки досліджуваної групи отримували додаткову терапію з профілактичною метою препаратом Канефрон® Н протягом 3 міс (по 2 таблетки 3 рази на добу).

Нещодавно опублікований аналіз бази даних амбулаторних пацієнтів у Німеччині підтверджує, що монотерапія препаратом Канефрон® Н з успіхом використовується при ІСШ [16]. Для аналізу було доступно 2320 пацієнтів, що отримували Канефрон® Н, та 158 592 — антибіотики. Отримані дані доводять важливу роль, яку препарат Канефрон® Н відіграє у зниженні застосування антибіотиків та розвитку антибіотикорезистентності. Так, протягом періоду 1–30 днів не виявлено жодних значущих відмінностей між препаратом Канефрон® Н та антибіотикотерапією. До того ж у період 31–365 днів частота додаткового призначення антибіотиків після лікування препаратом Канефрон® Н була значуще нижчою порівняно з антибіотикотерапією (відношення шансів 0,57; $p < 0,001$).

Також не відзначено жодного значущого взаємозв'язку між застосуванням препарату Канефрон® Н та частотою виникнення пієлонефриту. Крім цього, тривалість тимчасової непрацездатності, зумовленої ІСШ, при застосуванні препарату Канефрон® Н була такою ж, як при застосуванні антибіотикотерапії. Важливо, що Канефрон® Н асоціюється не тільки зі значно нижчим ризиком рецидиву, але й значно меншою ймовірністю частих рецидивів у всіх категорій пацієнтів.

Нижчий ризик повторних ІСШ протягом року після лікування препаратом Канефрон® Н відмічено у тому числі порівняно з терапією фторхінолонами [15].

Ефективність препарату Канефрон® Н в монотерапії гострого циститу легкого та середнього ступеня тяжкості

Ефективність препарату Канефрон® Н у формі таблеток показана в подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні [17]. У цьому дослідженні 325 жінок, у тому числі в Україні, були рандомізовані для лікування BNO 1045, а 334 — фосфоміцину трометамолом. Результати були дуже обнадійливими, оскільки лише 16,5% пацієнтів, які отримували Канефрон® Н, потребували додаткового лікування антибіотиками порівняно з 10,2% у групі фосфоміцину. Таким чином доведено не меншу ефективність BNO 1045 порівняно з лікуванням антибіотиками при гострих неускладнених ІСШ з огляду на необхідність додаткового лікування антибіотиками (рис. 1). При цьому зменшення вираженості симптомів циститу за сумою балів за шкалою ACSS було приблизно однаковим в обох групах впродовж періоду спостереження. Пік ефективності припадав на 4-ту добу спостереження і був дещо вищим у групі фосфоміцину трометамолу, при цьому статистичної значимості не відмічено. На кінець дослідження результати не відрізнялися (рис. 2). Додавання препарату Канефрон® Н до фосфоміцину трометамолу у схему лікування додатково прискорює одужання та повернення до звичайного життя [18].

В іншому дослідженні проведено порівняльну оцінку ефективності та безпеки монотерапії препаратом Канефрон® Н та антибіотикотерапії (ципрофлоксацин) при лікуванні гострого циститу легкого ступеня [19].

Рисунок 1 Зіставна ефективність препарату Канефрон® Н (BNO 1045) порівняно з фосфоміцину трометамолом (показник незастосування додаткових антибіотиків) [16]

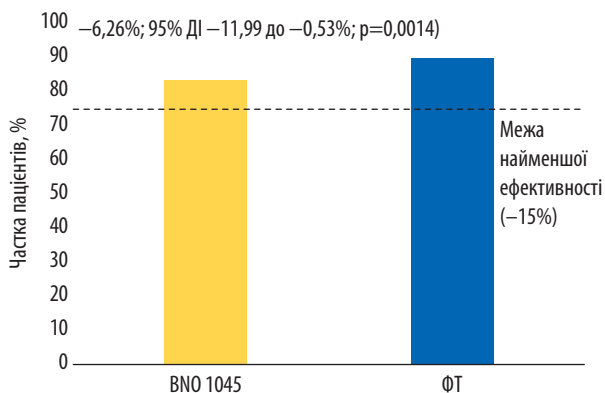
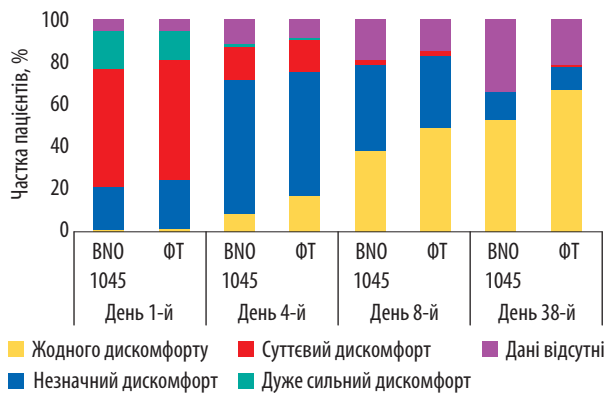


Рисунок 2 Дискомфорт, викликаний симптомами ІСШ, за шкалою ACSS у період з 1-го по 38±3 дні [16]



Через 6 днів лікування клінічні симптоми повністю зникли у 66 (82,5%) пацієнтів у групі препарату Канефрон® Н та у 68 (85,0%) пацієнтів у групі антибіотикотерапії, а рецидиви циститу протягом одного року відмічені у 5 та 12,5% пацієнтів відповідних груп. При цьому застосування препарату Канефрон® Н характеризувалося не лише значуще нижчим ризиком спорадичного рецидивування ІСШ, але й нижчим ризиком виникнення частих рецидивних ІСШ.

Застосування препарату Канефрон® Н у зв'язку з урогінекологічними операціями та дослідженнями

Ефективність препарату Канефрон® Н оцінено у профілактиці ІСШ після урогінекологічних операцій [20]. 125 пацієток наступного дня після імплантації серединно-уретрального слінгу, вагінальної пластики або Манчестерської операції (відновлення тазового дна) приймали або 3 г фосфоміцину трометамолу або розпочинали прийом препарату Канефрон® Н тричі на добу протягом 14 днів. Канефрон® Н не поступався фосфоміцину трометамолу у профілактиці післяопераційних ІСШ за зниженням ризику їх розвитку. Застосування такого фітотерапевтичного препарату може сприяти зниженню споживання антибіотиків, дійшли висновку автори.

Перорально тричі на добу протягом 1 тиж приймали Канефрон® Н пацієнтки групи високого ризику, яким проводили уродинамічні дослідження [21]. При цьому також не виявлено різниці з групою фосфоміцину трометамолу. BNO 1045 може запобігти розвитку ІСШ після операції, під час якої встановлено катетер, свідчать результати ще одного дослідження за участю 562 пацієток, яким виконували імплантацію серединно-уретрального слінгу [22]. Жодної статистично значущої різниці у частоті ІСШ між пацієнтками, що протягом 3 тиж приймали Канефрон® Н тричі на добу або упродовж 3 днів — ципрофлоксацин, виявлено не було.

Таким чином, Канефрон® Н — не лише ефективно усуває причину та симптоми ІСШ, але й має хорошу переносимість. На відміну від антибіотиків, таких як фосфоміцину трометамол, нітрофурантоїн та інші [23], цей лікарський засіб рослинного походження не чинить негативного впливу на мікробіоту кишечника. У свою чергу, зниження ризику виникнення дисбіозу та здорова мікробіота кишечника, піхви та сечі захищають від інфекцій сечовивідних шляхів [24].

Наведені вище дані досліджень та реальної практики вказують на те, що Канефрон® Н — ефективний та безпечний засіб симптоматичної терапії гострої ІСШ. Препарат має хороший профіль безпеки, зберігаючи при цьому високу клінічну ефективність, і є всі підстави призначати його при неускладненому циститі з легким чи середньої тяжкості перебігом як альтернативу антибіотикам. Таким чином, Канефрон® Н варто розглядати як додатковий дієвий інструмент лікування ІСШ у різних категоріях пацієнтів; зокрема, зважаючи на необхідність ширшого впровадження стратегії раціонального застосування протимікробних препаратів.

Список використаної літератури

- Butler C.C., Hawking M.K., Quigley A. et al. (2015) Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. *Br. J. Gen. Pract.*, 65(639): e702–e707.
- Robinson D., Giarenis I., Cardozo L. (2015) The management of urinary tract infections in octogenarian women. *Maturitas*, 81: 343–347.
- Foxman B. (2002) Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.*, 113: 5–13.
- Tandogdu Z, Wagenlehner FME (2016) Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 29:73–79
- Flower A., Winters D., Bishop F.L. et al. (2015) The challenges of treating women with recurrent urinary tract infections in primary care: a qualitative study of GPs' experiences of conventional management and their attitudes towards possible herbal options. *Prim. Health Care Res. Dev.*, 16(6): 597–606.
- Sihra N., Goodman A., Zakri R. et al. (2018) Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol.*, 15: 750–776.
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control (2022) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- Kwok M., McGeorge S., Mayer-Coverdale J. et al. (2022) Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int. Nov*; 130 (Suppl. 3): 11–22.
- Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T. et al. (2019) Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: A systemic review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 300: 821–828.
- Kranz J., Schmidt S., Lebert C. et al. (2018) The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol. Int.*; 100(3): 271–278.
- National Institute for Health and Care Excellence (2018) Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NG109 (NICE, London). www.nice.org.uk/guidance/ng109.
- Kaußner Y., Röver C., Heinz J. et al. (2022) Reducing antibiotic use in uncomplicated urinary tract infections in adult women: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 28(12): 1558–1566.
- Hartman E.A.R., van de Pol A.C., Heltveit-Olsen S.R. et al. (2023) Effect of a multifaceted antibiotic stewardship intervention to improve antibiotic prescribing for suspected urinary tract infections in frail older adults (ImpresU): pragmatic cluster randomised controlled trial in four European countries. *BMJ*, 380: e072319.
- Bilsen M.P., Aantjes M.J., van Andel E. et al. (2023) Current pyuria cut-offs promote inappropriate UTI diagnosis in older women. *Clin. Infect. Dis.*, Feb. 20: ciad099. doi: 10.1093/cid/ciad099. Epub ahead of print.
- Sabadash M., Shulyak A. (2017) Canephron® N in the treatment of recurrent cystitis in women of child-bearing Age: A randomised controlled study. *Clin. Phytoscience*, 3: 9.

16. Holler M., Steindl H., Abramov-Sommariva D. et al. (2021) Treatment of urinary tract infections with Canephron® in Germany: a retrospective database analysis. *Antibiotics (Basel)*, 10: 685.
17. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M. et al. (2018) Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol. Int.*, 101(3): 327–336.
18. Shatylo T.V., Gamidov S.I., Popkov V.M. et al. (2021) The efficiency of combined regimens for the treatment of urinary tract infections in women using the herbal drug Canephron N. *Urologiia*. 6: 51–56.
19. Davidov M.I., Bunova N.E. (2018) Comparative assessment of Canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologiia*, 4: 24–32.
20. Wawrysiuk S., Rechberger T., Kubik-Komar A. et al. (2022) Postoperative Prevention of Urinary Tract Infections in Patients after Urogynecological Surgeries-Nonantibiotic Herbal (Canephron) versus Antibiotic Prophylaxis (Fosfomycin Trometamol): A Parallel-Group, Randomized, Noninferiority Experimental Trial. *Pathogens*, 12(1): 27.
21. Miotla P., Wawrysiuk S., Naber K. et al. (2018) Should We Always Use Antibiotics after Urodynamic Studies in High-Risk Patients? *Biomed. Res. Int.*, 5: 1607425.
22. Rechberger E., Rechberger T., Wawrysiuk S. et al. (2020) A randomized clinical trial to evaluate the effect of Canephron N in comparison to ciprofloxacin in the prevention of postoperative lower urinary tract infections after midurethral sling surgery. *J. Clin. Med.*, 9(11): 3391.
23. Nausch B., Bittner C.B., Höller M. et al. (2022) Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. *Antibiotics (Basel)*. Sep 29; 11(10): 1331.
24. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. (2020) The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics (Basel)*. Dec 22; 11(1): 7.

Розсіяний склероз в Україні

О.Д. Шульга^{1,2}, А.С. Чабанова¹, О.Г. Коцюба¹

¹Комунальне підприємство «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, Луцьк, Україна

²Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

Анотація. Розсіяний склероз (РС) — хронічне аутоімунне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, яке є однією з найпоширеніших причин прогресуючої інвалідності, особливо серед осіб молодого віку. Це, у свою чергу, чинить негативний вплив як на пацієнтів, так і на осіб, що за ними доглядають. Крім того, загальне фінансове навантаження на суспільство збільшується в міру накопичення інвалідності. На сьогодні підвищилася обізнаність про РС, стали доступними більш ефективні методи терапії, зібрано значну кількість статистичних даних щодо епідеміології, діагностики та лікування РС в Україні та світі. У статті систематизовано відомі епідеміологічні дослідження щодо РС в Україні, зокрема з використанням 3-го видання «The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) Atlas of MS». Чітке розуміння тенденцій та основних факторів, що впливають на розвиток і прогресування РС в Україні, а також знання про перешкоди для доступу до лікування чи реабілітації пацієнтів із РС, мають важливе значення для оптимального клінічного менеджменту та вдосконалення системи охорони здоров'я в нашій країні.

Ключові слова: розсіяний склероз, епідеміологія, діагностика, лікування, реабілітація, фінансування, хворобомодифікуюча терапія.

Вступ

Розсіяний склероз (РС) — захворювання центральної нервової системи, що характеризується клінічними неврологічними рецидивами та прогресуючою інвалідністю [1]. Кількість пацієнтів із РС в усьому світі зросла з 2,3 млн у 2013 р. до 2,8 млн у 2020 р. [2].

Нижче наведено статистичні дані щодо проблеми станом на 2020 р.

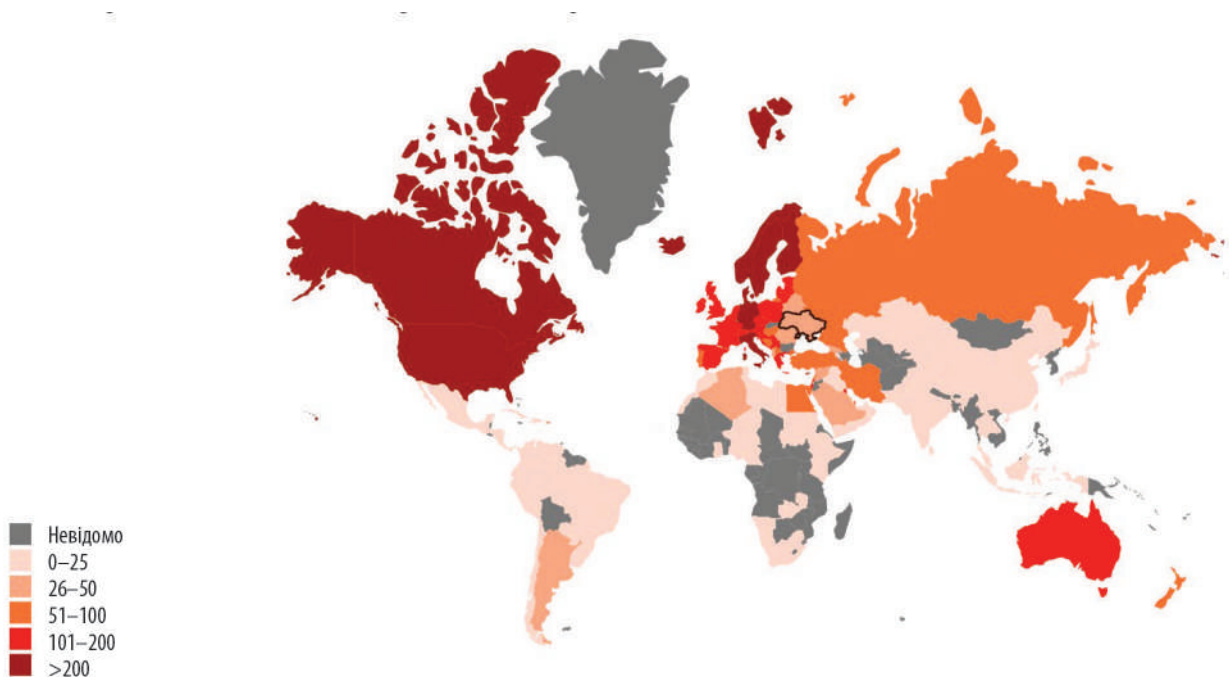
Епідеміологія

В Україні станом на 2020 р. налічувалося 20 924 особи, в яких діагностовано РС. Частка хворих на РС жінок в Україні, як і в усьому світі, майже у 2 рази більша, ніж чоловіків (67 і 33% відповідно). У деяких популяціях співвідношення жінок і чоловіків із РС становить 3:1 або навіть 4:1, зокрема в Єгипті, Ірані, Палестині та Судані [2]. Імовірно, що така різниця зумовлена комплексною взаємодією генетичних, гормональних факторів та впливом навколишнього середовища [3, 4].

Поширеність РС в Україні станом на 2020 р. становила 48 випадків на 100 тис. населення, що порівняно з даними США (111 випадків на 100 тис. населення) та країн Європи (131 випадок на 100 тис. населення) є помірним показником (рис. 1), проте це може свідчити про недостатній рівень діагностики цієї патології в нашій країні.

Середній вік встановлення діагнозу в Україні — близько 31–34 роки. РС може виникнути в будь-якому віці, але

Рисунок 1 Поширеність РС у світі на 100 тис. осіб [2]



середній вік діагностики відносно однаковий у різних регіонах світу (30–33 років у 6 регіонах Всесвітньої організації охорони здоров'я) [2].

Кількість нових випадків РС на рік в Україні становить 3,7 на 100 тис. населення. Для порівняння, у Німеччині цей показник — 17,6 випадків на 100 тис. населення на рік, у Норвегії — 11,0, у Чехії — 6,5, у Польщі — 4,5, у Канаді — 12,2, у США — 7,9, що може свідчити про більш ефективну діагностику в цих країнах [2].

Типи РС, які найчастіше відмічають при встановленні первинного діагнозу в Україні, — рецидивуючий (90%) та первинно-прогресуючий (10%), що збігається зі світовою статистикою [2].

Діагностика

Недостатньо комплексна діагностика РС залишається важливою проблемою не тільки в Україні, а й у світі. Діагностичні критерії РС, що використовують в Україні найчастіше, — McDonald 2010. Проте останні наукові досягнення свідчать, що ці критерії більше не надають найновіших рекомендацій для клініцистів і дослідників. У 79% країн найчастіше використовуваними критеріями є McDonald 2017 р. (рис. 2). Ці критерії більш прицільно охоплюють питання діагностики РС і надають конкретні рекомендації щодо зниження ймовірності помилкових діагнозів [2, 5], хоча не є абсолютними і потребують уточнення.

До перешкод використання останньої версії діагностичних критеріїв РС належить відсутність сертифікованого медичного обладнання для визначення імуноглобулінів А, М, G та олігоклональних смуг у крові та лікворі. Ці аналізи проводять в окремих приватних медичних лабораторіях, які відправляють зразки крові та ліквору в країни Європи.

До перешкод ранньої діагностики РС слід віднести недостатню поінформованість про симптоми РС як широкої громадськості, так і медичних працівників [2]. Це потребує розширення можливостей професійної підготовки щодо

РС серед лікарів, середнього і молодшого медичного персоналу, а також розробки навчальних курсів для пацієнтів із РС, включаючи дітей, підлітків та осіб, які за ними доглядають.

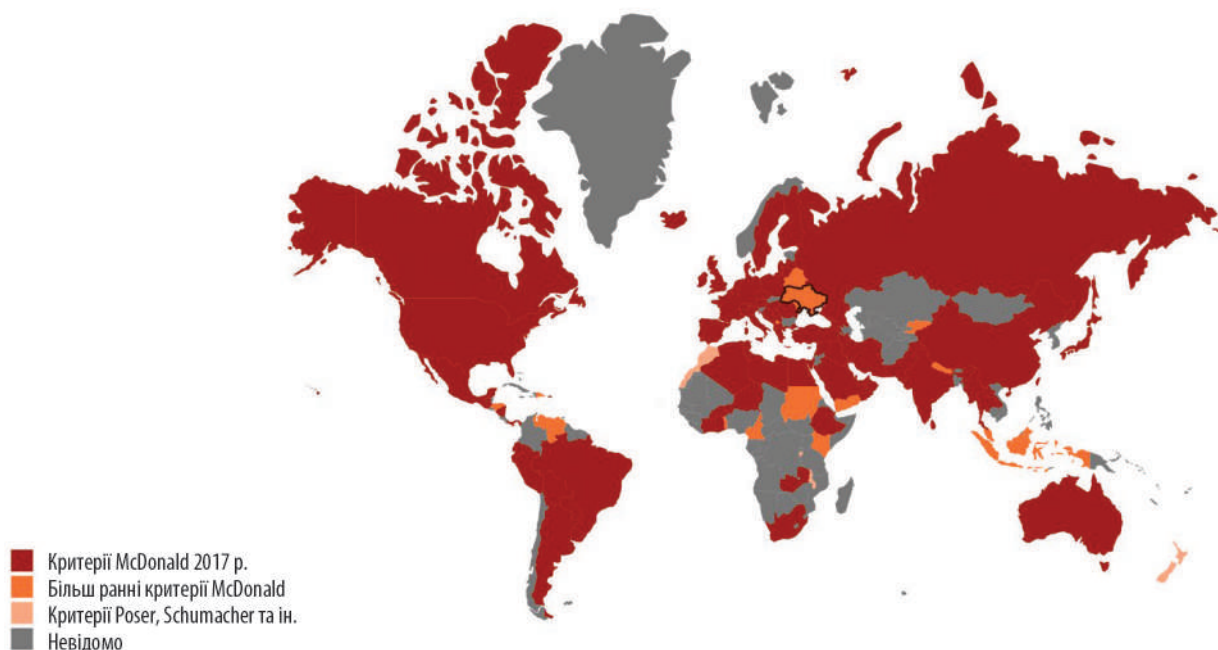
Лікування

На сьогодні доступність ефективної хворобомодифікуючої терапії (ХМТ) сприяє зменшенню рецидивів захворювання й інвалідності. Протягом останніх років сценарій лікування РС істотно змінився завдяки впровадженню більш ефективних методів ХМТ [6, 7]. Залежно від ефективності препарати зазвичай класифікують на ХМТ середньої (терифлуномід, глатирамеру ацетат, інтерферон-бета, диметилфумарат, фінголімод) і високої ефективності (окрелізумаб, офатумумаб, наталізумаб, алемтузумаб, озанімод, кладрибін) [8].

ХМТ є основою клінічної допомоги при РС. Для більшості пацієнтів лікування ХМТ слід розпочинати якомога швидше після встановлення діагнозу. Часто пацієнти потребують заміни препарату на інший через непереносимість, нові цілі лікування чи неефективність внаслідок зміни перебігу захворювання. Проте навіть тоді, коли терапія схвалена в країні, багато людей можуть мати труднощі з доступом до ХМТ. Відповідно до результатів дослідження «MS Barometer 2020», проведеного у 35 країнах Європи, лише 57% пацієнтів із РС отримували лікування ХМТ, а 26% хворих із прогресуючим РС отримали правильно призначене лікування ХМТ [9].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 11.08.2021 р. № 1723 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» до препаратів для лікування РС, що забезпечує держава, належать інтерферон бета-1b, інтерферон бета-1a, глати-

Рисунок 2 Діагностичні критерії РС, що використовуються найчастіше [2]



рамеру ацетат, метилпреднізолон, мітоксантрон, фінголімод, диметилфумарат [10]. Станом на 2020 р. МОЗ України закуплено необхідні лікарські засоби для лікування РС на суму 305 млн грн, у 2021 р. — на 135 млн грн [11]. Частка виконання плану закупівлі як у 2020, так і у 2021 р. становила 86% [11]. До решти препаратів ХМТ, що застосовують в Україні, належать окрелізумаб, алемтузумаб, наталізумаб, кладрибін, ритуксимаб, терифлуномід. Високоефективні ж препарати є дороговартісними, через що частка пацієнтів в Україні, яким доводиться самотужки сплачувати вартість ХМТ, яку вони отримують, становить 51–75% [2]. Для порівняння у таких країнах, як Румунія, Хорватія, Австрія, Німеччина, Франція, Угорщина, Італія, Іспанія, Швеція, Фінляндія та ін., витрати на лікування на 100% покриває держава (рис. 3). Проте ці дороговартісні препарати не закуповуються на сьогодні МОЗ України, що обмежує лікування первинно- та вторинно-прогресуючих форм РС. У той самий час наявні локальні програми в рамках міського та обласного бюджету (м. Київ, Львівська, Рівненська та Хмельницька обласні державні адміністрації) [12–15], проте й вони не покривають повною мірою потреби в лікуванні пацієнтів із прогресуючими формами РС.

Отже, недостатнє забезпечення лікарськими засобами пацієнтів із РС є одним із факторів, які призводять до зниження якості життя та прогресування інвалідності. Незважаючи на високу вартість високоефективних препаратів для лікування РС, достатнє фінансування терапії цього захворювання визначить ефективність у перспективі, оскільки запобігатиме додатковим витратам, що пов'язані з прогресуючою втратою працездатності та зниженням продуктивності праці.

Симптоматичне лікування та реабілітація

У той час як ХМТ допомагає уповільнити прогресування хвороби, симптоматичне лікування є важливим для того, щоб допомогти пацієнтам виконувати свої осо-

бісті, соціальні та професійні обов'язки. Наприклад, такі симптоми, як біль, втома чи нетримання сечі, чинять вагомий вплив на повсякденне життя. Тому належне симптоматичне лікування може покращувати якість життя пацієнтів із РС якомога довше [16].

У Європі на даний час відсутні клінічні рекомендації щодо симптоматичного лікування РС. Тому цей вид терапії залежить від досвіду невролога в даній сфері. Кількість неврологів в Україні станом на 2020 р. становила 10,9 на 100 тис. населення, що є досить високим показником. У країнах Європи він становить 6,6 на 100 тис. населення. Проте кількість неврологів, що спеціалізуються на РС, в Україні становить 0,1 на 100 тис. населення, у країнах Європи — 0,6 на 100 тис. населення [2].

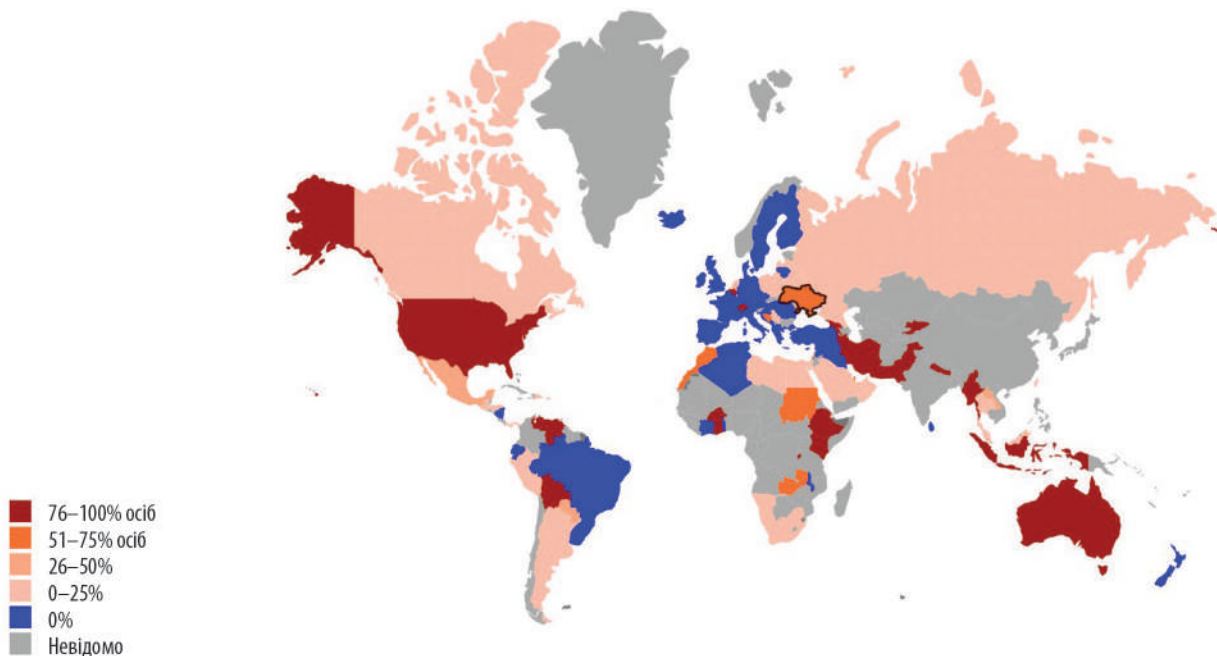
Реабілітація також є важливою сферою лікування РС. Вона повинна не тільки включати відновлення фізичних функцій, а й впливати на емоційне благополуччя та когнітивні здібності людини [17].

В Україні доступ до терапії чи реабілітації наявний з приводу таких симптомів, як втома, порушення ходьби, скутість та спазми, порушення функції тазових органів [2]. Перешкоди для доступу до реабілітаційної терапії в нашій країні включають недостатню кількість медичних працівників, здатних забезпечити терапію, низький доступ до необхідного реабілітаційного обладнання, високу вартість такої терапії для пацієнтів із РС та недостатнє фінансування [2].

Висновки

Таким чином, в Україні існують проблеми, пов'язані з ранньою і своєчасною діагностикою РС, зокрема за рахунок використання застарілих критеріїв, забезпеченням сертифікованим лабораторним обладнанням, недостатністю професійної підготовки спеціалізованого медичного персоналу та просвітницької роботи серед населення, браком фінансування. Стосовно лікування РС збільшення фінансування відповідної державної програми зможе підвищити доступність високоефективних препаратів ХМТ

Рисунок 3 Частка пацієнтів, яким доводиться сплачувати вартість ХМТ, яку вони отримують [2]



для населення. Це дозволить у перспективі зменшити втрати, пов'язані з прогресуючою втратою працездатності та зниженою продуктивністю праці пацієнтів із РС. Також наявна потреба в усуненні перешкод для забезпечення симптоматичної терапії та реабілітації пацієнтів із РС. Проведений аналіз ситуації дозволить покращити організацію системи охорони здоров'я в Україні, а також активізувати зусилля як медичного персоналу, так і самих пацієнтів у забезпеченні найкращого менеджменту цього захворювання.

Список використаної літератури

- Confavreux C., Vukusic S., Moreau T. et al. (2000) Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 343: 1430–1438.
- The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).
- Zeydan B., Atkinson E.J., Weis D.M. et al. (2020) Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women. *Brain Commun.*, 2(2): fcaa185.
- Voskuhl R.R., Sawalha A.H., Itoh Y. (2018) Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult. Scler.*, 24(1): 22–31.
- Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.*, 17(2): 162–173.
- Giovannoni G., Lang S., Wolff R. et al. (2020) A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol. Ther.*, 9(2): 359–374.
- Montalban X., Gold R., Thompson A.J. et al. (2018)ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 24(2): 96–120. doi: 10.1177/1352458517751049.
- Samjoo I.A., Worthington E., Drudge C. et al. (2021) Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J. Comp. Eff. Res.*, 10(6): 495–507.
- European MS Platform (2020) MS Barometer. Brussels: EMSP.
- Наказ МОЗ України від 11.08.2021 р. № 1723 «Про затвердження номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» (zakon.rada.gov.ua/go/v1723282-21).
- Інформація про здійснення державних закупівель лікарських засобів та медичних виробів із залученням спеціалізованих організацій за кошти держбюджету на 2020 і 2021 роки (moz.gov.ua/zakupivli-likiv).

- health.kyivcity.gov.ua/files/2021/9/14/1203.PDF.
- lvivoblrada.gov.ua/programi-2021-2025-rokiv.
- www.adm-km.gov.ua/wp-content/uploads/2021/02/%D0%9D%D0%B0%D0%BA%D0%B0%D0%B7-04.02.2021-%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%96%D1%81%D0%BD%D0%B5.pdf.
- ror.gov.ua/rishennya-oblasnoyi-radi-8-sklilkannya/48-pro-programu-diti-rivnenshini-na-2021-2023-roki-1609408996.
- Shah P. (2015) Symptomatic management in multiple sclerosis. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 18(Suppl. 1): S35–S42.
- European Multiple Sclerosis Platform (2012) Recommendations on rehabilitation services for persons with multiple sclerosis in Europe. Brussels: EMSP.

Multiple sclerosis in Ukraine

O.D. Shulga^{1,2}, A.S. Chabanova¹, O.G. Kotsyuba²

¹Municipal Enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine

²Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Abstract. Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system that is one of the most common causes of progressive disability, especially among young people. This, in turn, has a negative impact on both patients and their caregivers. In addition, the overall financial burden on society increases as disability accumulates. At the moment, awareness of MS has increased, more effective methods of therapy have become available, and a significant amount of statistical data has been collected on the epidemiology, diagnosis and treatment of MS in Ukraine and the world. In this article, we want to systematize known epidemiological studies of MS in Ukraine, in particular, using the third edition of The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) Atlas of MS. Clear understanding of the trends and main factors affecting the development and progression of MS in Ukraine, as well as knowledge of the obstacles to access to treatment or rehabilitation of patients with MS, is important for optimal clinical management and improvement of the health care system in our country.

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, diagnosis, treatment, rehabilitation, financing, disease modifying therapies.

Інформація про авторів:

Шульга Ольга Дмитрівна — доктор медичних наук, завідувач відділення неврології КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради; старший викладач кафедри клінічної медицини Волинського національного університету імені Лесі Українки, Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-4513-9028

Чабанова Анна Сергіївна — лікар-інтерн неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-2378-0770

Коцюба Олександра Геннадіївна — лікар-інтерн неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, Луцьк, Україна. orcid.org/0000-0002-6278-0466

Адреса для кореспонденції:

Шульга Ольга Дмитрівна
43005, Луцьк, просп. Грушевського, 21
E-mail: shulgaolga@ukr.net

Information about the authors:

Shulga Olga D. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Senior lecturer of the Department of Clinical Medicine of the Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4513-9028

Chabanova Anna S. — Intern of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-2378-0770

Kotsyuba Olexandra G. — Intern of the Neurology Department of the ME «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine. orcid.org/0000-0002-6278-0466

Address for correspondence:

Olga Shulga
43005, Lutsk, Hrushevsky ave., 21
E-mail: shulgaolga@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 04.01.2023

Прийнято до друку/Accepted: 23.01.2023

Нормативно-правові та організаційні засади надання паліативної допомоги в Україні

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Гроші повинні йти ~~ЗА~~ ДО хворого.

Зокрема, у вигляді послуги паліативної допомоги



Останніми роками в догляді та допомозі хворим з тяжкими невиліковними хворобами в масштабах країни відбулися значні зміни. Принаймні, створено осередки позитивного досвіду та певні умови, за яких він має поширюватися. Додаткові проблеми і складнощі викликані війною, але й у цих надзвичайно складних умовах медики знаходять способи самоорганізуватися, допомогти колегам та пацієнтам на деокупованих територіях, підтримати хворих, евакуйованих із зон бойових дій. До того ж попри всі труднощі не припиняються навчання та обмін досвідом. Дуже активно до подібних заходів долучаються **Зоя Максимова**, асистент кафедри паліативної і хоспісної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, завідуюча відділення паліативної і хоспісної допомоги ММ «Добробут», керівник виїзної служби паліативної і хоспісної допомоги БФ «СВОІ», та **Андрій Гардашніков**, лікар-онколог обласного онкологічного центру Кіровоградської обласної ради. З їх допомогою в цій публікації ми спробували розвіяти деякі міфи, що існують в уявленнях широкого загалу медиків про паліативну допомогу та догляд, та загострити увагу на необхідності її якісних змін.

Розкриття теми паліативної допомоги та догляду за хворими з тяжкими невиліковними хворобами є важливим завданням для української медицини та суспільства в цілому.

Паліативна допомога — це не підготовка до смерті

Латинською мовою *pallium* означає буквально «плащ», а в переносному сенсі — оточення турботою та створення комфортних умов. «Є люди, які мають отримувати паліативну допомогу роками, інколи — десятиріччями, — зазначає Андрій Гардашніков. — І саме завдяки паліативній допомозі (якщо вона дійсно організована та реалізована) цей термін люди живуть, а не мучаться. Я — за життя. Тривалість його — штука не передбачувана. У всіх людей без винятку». Важливо підкреслити, що надання паліативної допомоги зовсім не означає відмову в куративному лікуванні (рис. 1). До того ж її припиняють надавати не лише зі смертю пацієнта, а й у випадку його одужання. Як не втомлюється повторювати Зоя Максимова, «паліативна допомога — це про повагу, любов та збереження людської гідності до останнього подиху». Її основні компоненти такі:

- психологічний супровід,
- контроль симптомів,
- підтримка максимальної активності.

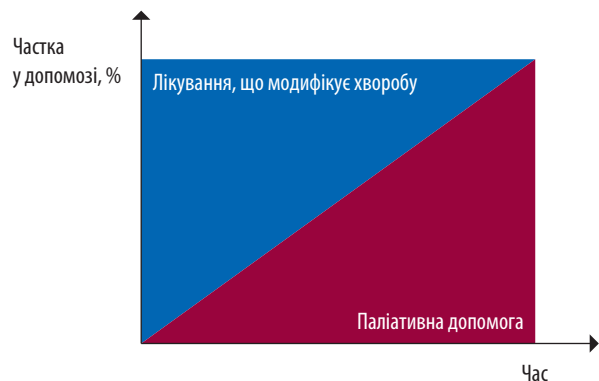
Такий підхід надає можливість пацієнтам з невиліковною хворобою долучитися до справ, які мають для них важливе значення, допомагати близьким, відчувати свою цінність, користь. Саме в такому сенсі цей термін трактує Всесвітня організація охорони здоров'я. Наведемо це визначення [1].

Паліативна допомога — це підхід, який покращує якість життя пацієнтів (дорослих і дітей) та їхніх сімей, які стикаються з проблемами, пов'язаними з хворобою, що загрожує життю. Він запобігає та полегшує страждання шляхом раннього виявлення, правиль-

ної оцінки та лікування болю та інших проблем. Паліативна допомога — це профілактика та полегшення будь-яких страждань — фізичних, психологічних, соціальних чи духовних, які відчувають дорослі та діти, що мають проблеми зі здоров'ям, які обмежують життя. Це сприяє гідності, якості життя та пристосуванню до прогресуючих захворювань, використовуючи найкращі наявні докази.

Помилковим уявленням також є те, що паліативна допомога прискорює смерть через медикалізацію процесу помирання. Так, згідно з дослідженнями раннє застосування паліативної допомоги покращує якість життя та в багатьох випадках подовжує проживання пацієнтів із прогресуючою онкопатологією [2].

Рисунок 1 Зростання потреби в паліативній допомозі (та зменшення — у звичайній лікувально-діагностичній) пацієнта із хворобою, що обмежує та загрожує життю



Паліативної допомоги потребують не лише хворі онкологічного профілю

«Дехто каже, що паліативна допомога — найбільш збережена таємниця в охороні здоров'я», — розмірковує З. Максимова. Тому що навіть медики нерідко мають обмаль інформації про порядок її надання. Тож коли і кому вона адресована? Паліативну допомогу розпочинають на ранніх стадіях хвороби, що загрожує життю, одночасно з іншою терапією, що модифікує захворювання. Тобто після встановлення діагнозу паралельно стартує паліативна допомога, завданням якої є покращення якості життя пацієнта та членів його сім'ї, інших осіб, що здійснюють догляд, вирішення фізичних, психологічних, духовних та соціальних проблем пацієнта. Контролюються біль, задишка, нутритивний статус тощо. Життя стає забарвленішим, з'являється бажання жити, лікуватися.

На основі даних 2018 р. паліативної допомоги в Україні потребували 324 113 осіб, у тому числі 65 906 дітей з різними діагнозами (рис. 2). Але потреба в паліативній допомозі продовжує зростати. Це пов'язано з пандемією COVID-19 та, більшою мірою, з війною. За словами З. Максимової, відіграють роль такі фактори, як переміщення громадян, у тому числі внутрішні, труднощі з отриманням ліків, планового стаціонарного лікування, погіршення догляду у зв'язку із погіршенням можливостей родин. З іншого боку, війна є каталізатором розуміння необхідності паліативної допомоги в суспільстві.

Як зазначила З. Максимова, на особистісному рівні війна викликає необхідність у переоцінці життєвих пріоритетів так само, як і діагноз тяжкої невиліковної хвороби.

Якими є критерії визначення пацієнта, що потребує паліативної допомоги? У додатку 2 до Порядку надання паліативної допомоги [3] наведено захворювання та їх особливості (ліва колонка) і стани, клінічні показники та функціональні розлади (права колонка). Якщо в одній з колонок визначено хоча б один критерій, пацієнт потребує паліативної допомоги. З. Максимова та інші галузеві експерти невпинно підкреслюють: біль, хронічний больовий синдром — окреме показання та окремий діагноз

Міжнародної класифікації хвороб та причин смерті. Пацієнт не повинен страждати від болю. Потрібно встановити контроль больового синдрому, а вже потім вдаватися до подальших діагностично-лікувальних заходів за необхідності.

За оцінками, в усьому світі паліативна допомога наприкінці життя потрібна 40–60% пацієнтів. Відповідна необхідність пов'язана із широким спектром проблем зі здоров'ям, які обмежують життя. Більшість дорослих, які потребують паліативної допомоги, мають такі хронічні захворювання: серцево-судинні (38,5%), онкологічні (34%), хронічні респіраторні (10,3%), СНІД (5,7%) та цукровий діабет (4,6%). Особа, яка отримує паліативну допомогу, має право обирати вид лікування, а також відмовлятися від нього.

Медична та соціальна служби здатні вирішити більшість проблем

Послуги можна організувати чи розширити в різний спосіб, залежно від місцевого контексту, пояснює З. Максимова. Наприклад, можна почати так:

- створення служби паліативної допомоги на базі громади чи лікарні або
- інтеграція із соціальними службами, які надають послугу «паліативний догляд вдома».

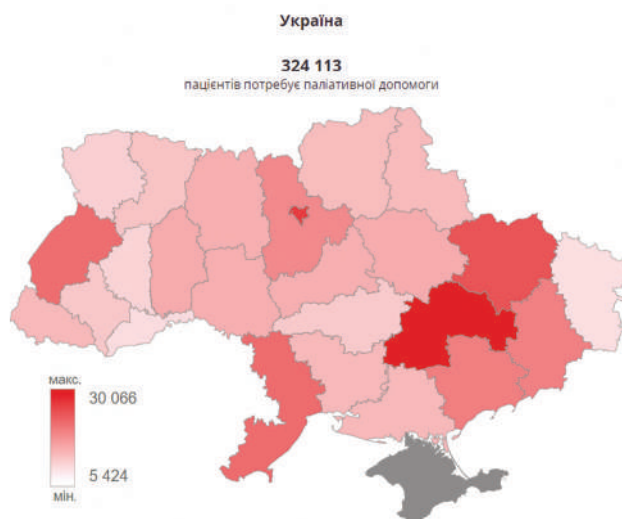
Під час надання паліативної допомоги важливо комплексно оцінити стан хворого, організувати мультидисциплінарний підхід. Потрібно залучати лікарів-спеціалістів, соціальних працівників, психологів, що працюють з пацієнтами, родичами та надавачами послуг (рис. 3).

Одним із основних способів досягнення оптимізації якості життя та полегшення страждань пацієнтів із тяжкими захворюваннями, згідно з ВООЗ, є раннє виявлення та усунення нових симптомів поряд із постійним контролем виявлених раніше [1]. Лікар, що практикує в галузі паліативної допомоги, повинен розпізнавати та контролювати серйозні та складні симптомокомплекси, вміти надавати допомогу при невідкладних станах, зокрема, гострій недостатності дихання та кровообігу.

Основні проблеми, які доводиться вирішувати лікарем паліативної допомоги, це дихальна недостатність (за-

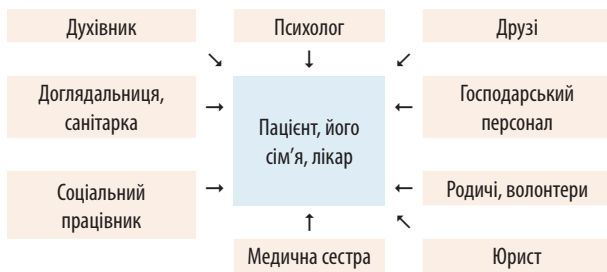
Рисунок 2 Потреба в паліативній допомозі, за даними Українського центру суспільних даних (за ліцензією Creative Commons (CC BY)®) (socialdata.org.ua)

Всі вікові групи			
Дорослі 258 207		Діти 65 906	
Злоякісні новоутворення	91 852	Ревматоїдний артрит	13 696
Серцево-судинні захворюван...	74 495	Фіброз та цироз печінки	4 590
Деменції	31 064	ХОЗЛ	4 051
Туберкульоз	17 347	ВІЛ/СНІД	3 326
Цукровий діабет	16 760	Захворювання нирок	1 026
Діти 65 906			
Вроджені вади розвитку	16 237	Запальні хвороби ЦНС	1 680
Перинатальні стани	11 848	Серцево-судинні захворюван...	1 393
Дитячий церебральний па...	10 951	Туберкульоз	938
Злоякісні новоутворення	8 283	Фенілкетонурія	860
Цукровий діабет	6 251	Муковісцидоз	603
Розумова відсталість (важк...	4 551	Хронічні гепатити	456
ВІЛ/СНІД	1 764	Мукополісахаридози	91



Таблиця 1 Нормативно-правова база функціонування паліативної допомоги в Україні

Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII «Основи законодавства України про охорону здоров'я»	Закон України від 19.10.2017 р. № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення»	Наказ МОЗ України від 04.06.2020 р. № 1308 «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні»	Наказ Мінсоцполітики від 29.01.2016 р. № 58 «Про затвердження Державного стандарту паліативного догляду»
У державних та комунальних закладах охорони здоров'я паліативну допомогу надають безоплатно	Паліативна допомога — коштом державного бюджету	Затверджує порядок надання паліативної допомоги	Визначає соціальну послугу з паліативного догляду

Рисунок 3 Мультидисциплінарний підхід до надання паліативної допомоги [4]

дишка), больовий синдром, відхилення в нутритивному, психологічному статусі, а також соціальних (сімейних) взаємовідносинах. Зокрема, задишка (суб'єктивне відчуття нестачі повітря або утруднення дихання) називають незалежним прогностичним фактором тривалості життя [5, 6]. Проте, як попереджає З. Максимова, подібні прогнози доцільні тільки на основі спостереження хворого в динаміці. Суб'єктивно задишка — це один із симптомів, що дуже погано переносяться. При значній вираженості вона призводить до втрати незалежності та небажання жити.

Другою лінією лікування задишки (після нефармакологічних методів, включаючи зовнішню вентиляцію) згідно з рядом клінічних настанов називають призначення опіоїдів, починаючи із невисоких доз (по 2 мг морфіну перорально або 1–2 мг підшкірно кожні 4–6 год, поступово підвищуючи на 30–50%) [7]. Сенс призначення опіоїдів полягає в послабленні респіраторної відповіді на гіперкапію та сприйняття задишки. При цьому менш ефективні щодо корекції задишки бензодіазепіни вважають третьою лінією терапії для пацієнтів із неефективністю перших двох.

Державою створено необхідні передумови

У межах Програми медичних гарантій держава гарантує медичні послуги та лікарські засоби, пов'язані з наданням паліативної допомоги, за кошти державного бюджету (табл. 1). Національна служба здоров'я України (НСЗУ) оплачує медичну складову паліативної допомоги — стаціонарної та мобільної. Мобільна паліативна команда має відвідувати пацієнта або контактувати з ним віддалено не менше ніж 1 раз на тиждень. Також заклад має забезпечити цілодобовий контактний номер для консультування пацієнтів.

У 2022 р. 965 організацій та фізичних осіб — підприємців уклали договори на надання послуг за напрямом «паліативна медична допомога дорослим та дітям» (692 — стаціонарної та 805 — мобільної). З початку року за лікування НСЗУ виплатила цим закладам 3,28 млрд грн (табл. 2).

Для того щоб паліативний пацієнт отримав консультацію мобільної служби, наприклад вузького спеціаліста, чи

Таблиця 2 Оплата (млн грн) надавачам медичної допомоги за Програмою медичних гарантій (edata.e-health.gov.ua)

Група послуг	2020 р.	2021 р.	2022 р.
Стаціонарна	276	532	1227
Мобільна	233	1089	2052
Разом	508	1621	3280

стаціонарну паліативну допомогу, лікар (лікуючий чи обраний за декларацією) надає направлення (електронне). Його можна реалізувати не обов'язково за місцем проживання.

Пацієнт може отримувати паліативну допомогу та одну чи декілька соціальних послуг одночасно.

Як зазначила З. Максимова, згідно з наказом Міністерства соціальної політики від 29.01.2016 р. № 58 «Про державний стандарт паліативного догляду» соціальна служба може бути помічником — і сімейного лікаря, і хворого. Можна звертатися до соціальної служби і безоплатно отримувати послуги. Такий пілотний проєкт є в Києві, Сумах, Кропивницькому тощо. Працівники соціальних служб проходять спеціальне навчання (курс з навчання основам денного та паліативного догляду) і можуть допомагати хворому та родині в повсякденних справах та догляді. Згідно з вищезазначеним наказом соціальна послуга з паліативного догляду — комплекс заходів, що здійснюються протягом робочого дня суб'єкта, який надає соціальну послугу, спрямованих на створення умов забезпечення життєдіяльності осіб, які частково або повністю втратили здатність до самообслуговування, є паліативними хворими.

Адекватна паліативна допомога сприяє ефективному лікуванню

Існує помилкове уявлення, зазначає А. Гардашніков, що широкою пропозицією паліативної допомоги можна погіршити результати лікування. Насправді хворий, симптоми якого адекватно контролюються, з більшою готовністю погодиться отримувати терапію, направлену на лікування самої хвороби. Тому у країнах, де дійсно кращі показники ранньої діагностики та результатів лікування, вищі показники 5-річної виживаності, менша кількість випадків смерті від раку до року — є потужна паліативна служба та якісний контроль хронічного больового синдрому.

Організаторам охорони здоров'я слід, зокрема, зацікавитися якістю лікування больового синдрому у пацієнтів з хронічними невиліковними хворобами; проаналізувати популяцію паліативних хворих на предмет наявності у них хронічного болю, вчасності та повноцінності призначеного лікування, ефективності лікування, своєчасності застосування наркотичних анальгетиків.

Якість послуг має стати предметом пильної уваги

«Зараз дуже багато служб, які надають паліативну допомогу та контракуються НСЗУ, а за фактом обов'язки свої не виконують, і пацієнти залишаються без допомоги, — зазначає З. Максимова. — Кількість служб зростає, бо паліативний пакет добре оплачують. У зв'язку з війною кількість паліативних пацієнтів (переселенці, військові без рук і без ніг з трахеостомами та величезними пролежнями, кинуті дідусі та бабусі, родичі яких виїхали) значно збільшилася». Такі пацієнти потребують великої уваги з боку медичного персоналу, нарешті фінансове забезпечення для цього також з'явилося, але нерідко «допомога» обмежується «дзвінками ввічливості», аби дізнатися, чи хворий ще не помер. Тож потрібно започатковувати заходи з контролю якості цієї допомоги, розробляти відповідні критерії, обговорювати засоби запровадження моніторингової діяльності.

Наскільки можна судити, в експертному середовищі формується запит на формування показників для оцінки якості послуг паліативної допомоги та ефективності фінансових витрат. Що таке якісна послуга та на основі яких ознак можна її оцінювати, спробуємо визначити в наступних публікаціях.

Повідомляючи пацієнтові важливу інформацію щодо його здоров'я (зокрема «погані новини»), можна скористатися мнемонічним прийомом SPIKES [8].

S (Set up). Організуйте бесіду. Підготуйте відповідну інформацію, забезпечте участь зацікавлених сторін, створіть приватні умови та зведіть до мінімуму перешкоди.

P (Perception). Використовуйте відкриті запитання, щоб оцінити поточне розуміння пацієнтом своєї хвороби та прогнозу. Дізнайтеся, що вони думають і відчувають з приводу цієї інформації. «Що ви чули від своїх постачальників про свій стан до цього часу; що конкретно вас хвилює?»

I (Invitation). Отримайте дозвіл поділитися інформацією, в якій зацікавлений пацієнт. Деякі надають перевагу повній, інші — скороченій версії. Для когось краще, якщо буде поінформовано довіреного члена сім'ї. Можливо, за бажанням пацієнта розмову краще відкласти.

K (Knowledge). Передайте інформацію відповідно до побажань пацієнта. Може бути використано попередження на зразок такого: «Я боюся, що маю поділитися не тими новинами, на які ми сподівалися». Надайте інформацію короткими, легкими для розуміння фрагментами. Уникайте медичної лексики та часто робіть паузи, щоб

дати час на емоційну реакцію та усвідомлення, а також підтвердження розуміння. Надавайте перевагу елементам невизначеності, використовуючи часові діапазони або описуючи найвірогідніший, найгірший і найкращий сценарії, за можливості. Пацієнт може нечітко розуміти наслідки для себе того чи іншого діагнозу, і відповідні пояснення слід надавати у співчутливий спосіб.

E (Emotions). Зробіть паузу та зверніть увагу на емоції, коли вони виникають. Ставте уточнювальні запитання для кращого розуміння. Підтримуйте пацієнта емпатичними висловлюваннями: «Я можу уявити, що будь-хто на вашому місці почувався б так» або «Чи можете ви розповісти мені про те, що вас хвилює?»

S (Summarise/Strategize). Підбийте підсумки та розробіть стратегію. Оцініть поточне розуміння та виправте прогалини в знаннях або непорозуміння. Дайте відповідь на будь-які запитання. Поділіться планами щодо часових рамок майбутніх втручань або важливих рішень. Складіть чіткий план спілкування та подальших дій. «Я знаю, що це була неприємна новина, і у вас можуть виникнути додаткові запитання. Будь ласка, запишіть їх для розгляду на наступній зустрічі». Уникайте тверджень, які натякають на те, що «ми більше нічого не можемо для вас зробити». Навпаки, підкреслюйте наміри «співпрацювати на кожному майбутньому кроці».

Список використаної літератури

1. World Health Organization (WHO) (2016) Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. apps.who.int/iris/handle/10665/250584.
2. Temel J.S., Greer J.A., Muzikansky A. et al. (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 363(8): 733–742.
3. Міністерство охорони здоров'я (2020) Наказ від 04.06.2020 р. № 1308 «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні».
4. Максимова З. (2022) Презентація. Секція «Паліативна допомога» серії навчальних вебінарів «Пакет основних втручань щодо неінфекційних захворювань (PEN) на рівні первинної медичної допомоги». ГО «Академія сімейної медицини України» за підтримки бюро ВООЗ в Україні. www.youtube.com/watch?v=k6t8AZnh00o.
5. Teoli D., Schoo C., Kalish V.B. (2022) Palliative Care. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
6. Twycross R., Wilcock A. (2016) *Introducing Palliative Care*, 5th Ed. Pharmaceutical Press.
7. Scottish Palliative Care Guidelines (2022) Breathlessness. NHS Scotland. www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/breathlessness.aspx.
8. Baile W.F., Buckman R., Lenzi R. et al. (2000) SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*, 5(4): 302–311.

Реабілітація в акушерстві та гінекології

Н.Я. Жилка, Н.Г. Гойда, О.С. Щербінська

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

Анотація. У статті висвітлено актуальні питання щодо необхідності застосування реабілітаційних методів в акушерстві та гінекології як невід'ємного процесу профілактики розладів жіночого здоров'я та підвищення якості життя жінки після втручання, зокрема у сфері акушерства та гінекології. Показані проблеми недостатнього використання реабілітаційних заходів на міжнародному та національному рівні. Проблемним питанням є побудова системи реабілітації як вагомого профілактичного компонента погіршення якості життя або інвалідизації населення. Методами бібліосемантичного та структурно-логічного аналізу оцінено основні методи реабілітації в акушерстві та гінекології та ефективність їх використання у вітчизняній системі охорони здоров'я. Систематизовано виокремлені основні групи станів в акушерстві та гінекології, що потребують реабілітаційних заходів, запропоновано детальне використання реабілітаційних заходів прицільно щодо кожної групи: вагітність, пологовий травматизм, постабортні ускладнення, оперативні акушерські та гінекологічні втручання, запальні захворювання органів репродуктивної системи. Системний підхід до використання реабілітації в акушерстві та гінекології дозволить позитивно вплинути на стан репродуктивного здоров'я жінок.

Ключові слова: реабілітація, лікувальна фізкультура, вагітність, пологи, функціональне нетримання сечі, кесарів розтин.

Вступ

Відповідно до стратегії Всесвітньої організації охорони здоров'я у сфері громадського здоров'я реабілітація є невід'ємною частиною загального охоплення послугами охорони здоров'я з укріпленням здоров'я, профілактикою захворювань, лікуванням і паліативною допомогою. За оцінками, патологічні стани, за яких показана реабілітація, в усьому світі відзначають у близько 2,4 млрд осіб. Сьогодні потреби в реабілітаційних послугах значною мірою не задовольняються. У деяких країнах з низьким і середнім рівнем доходу >50% осіб не отримують необхідних послуг з реабілітації.

Реабілітація визначається як «комплекс заходів, спрямованих на відновлення функціональних можливостей людини і зниження рівня інвалідності в осіб з порушенням здоров'я з урахуванням умов їх проживання». Реабілітація є важливою складовою загального охоплення послугами охорони здоров'я і є однією з ключових стратегій досягнення Цілі 3 у сфері сталого розвитку («Забезпечення здорового способу життя і сприяння благополуччю для всіх у будь-якому віці»).

Реабілітація може пом'якшити несприятливі наслідки широкого спектра патологічних станів, включаючи захворювання (гострі або хронічні) та травми. Реабілітаційні послуги можуть надаватися на додаток до інших заходів втручання, включаючи медичні процедури та хірургічні втручання, задля досягнення оптимальних результатів лікування. Отже, за допомогою надання послуг з реабілітації можливо попередити ускладнення багатьох патологічних станів, зокрема пригальмувати розвиток інвалідизуючих наслідків акушерських травм або хірургічних втручань як в акушерстві, так і в гінекології.

Мета: проаналізувати основні актуальні методи реабілітації в акушерстві та гінекології та ефективність їх використання у вітчизняній системі охорони здоров'я.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єкт дослідження: система реабілітації в акушерстві та гінекології.

Методи дослідження: бібліосемантичний; метод структурно-логічного аналізу.

Результати та їх обговорення

Дослідження основних методів реабілітації в акушерстві та гінекології продемонструвало їх ефективність у разі застосування, а також недостатнє приділення уваги необхідності їх використання організаторами вітчизняної системи охорони здоров'я матері та дитини та практичними лікарями.

Необхідно зазначити такі проблемні питання побудови системи реабілітації як вагомого профілактичного компонента погіршення якості життя або інвалідизації населення:

- низький рівень пріоритетності реабілітації, недостатнє фінансування, відсутність політики або планів у сфері надання реабілітаційних послуг на національному рівні;
- відсутність доступу до послуг з реабілітації за межами міських районів і тривале очікування;
- високий рівень витрат населення на послуги з реабілітації та відсутність або недостатність механізмів фінансової підтримки;
- дефіцит кваліфікованих фахівців у галузі реабілітації: у багатьох країнах з низьким і середнім рівнем доходу забезпеченість кваліфікованим персоналом становить <10 на 1 млн осіб;
- дефіцит ресурсів, включаючи допоміжні технології, обладнання та витратні матеріали;
- низький рівень наукової роботи і збору даних щодо реабілітації;
- неефективні або недостатньо задіяні механізми направлення пацієнтів для отримання реабілітаційних послуг.

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я вважають, що для повної реалізації потенціалу реабілітаційних послуг необхідно вжити заходів щодо посилення системи охорони здоров'я в цілому та включити реабілітацію в обсяги медичного обслуговування населення на всіх рівнях систем охорони здоров'я як один із компонентів загального охоплення послугами охорони здоров'я [1].

Основні групи станів в акушерстві та гінекології, що потребують реабілітаційних заходів, наступні: вагітність, пологовий травматизм, постабортні ускладнення, оперативні акушерські та гінекологічні втручання, запальні захворювання органів репродуктивної системи.

Вагітність

Вагітність і пологи потребують реабілітаційних заходів при неускладненому перебігу вагітності та пологів, а тим більше — після випадків ускладнень. У профілактиці ускладнень вагітності та післяпологового періоду реабілітаційного значення набуває застосування засобів фізичної реабілітації в період вагітності.

Фізичні вправи сприятливо впливають як на перебіг вагітності, так і на пологовий та післяпологовий період. У період вагітності відбувається перебудова організму, яка іноді супроводжується явищами гіпертензивних ускладнень, що проявляється нудотою, блюванням, запамороченням, спотворенням смаку, втратою апетиту. Ці явища бувають менш вираженими у разі систематичних занять фізичними вправами, оскільки дозоване фізичне навантаження сприятливо впливає на вегетативну нервову систему.

У період вагітності надають перевагу прогулянкам на свіжому повітрі, самомасажу, гімнастичним вправам. Заняття спортом можуть призвести до гіпоксії плода, значного напруження м'язів черевного преса, тазового дна та всіляких струсів тіла.

Вагітним корисні дихальна гімнастика, вправи для зміцнення м'язів черевного преса, промежини, спини та вправи на розслаблення. Використовують усі вихідні положення, але все ж таки переважно — положення лежачи (особливо гімнастика для м'язів промежини, черевного преса, спини, ніг, дихальні вправи та ін.). Динамічні вправи необхідно поєднувати з дихальними та вправами на розслаблення.

Американські фахівці, вивчивши найбільш популярні серед жінок види рухової активності, рекомендують ті з них, які доцільно використовувати в період вагітності.

Допустимі види рухової активності при гінекологічних захворюваннях і в період вагітності такі:

- джогінг (швидка ходьба і біг підтюпцем) на дистанцію не менше 3,2 км. Великі навантаження для нижніх кінцівок у II та III триместр вагітності можуть стати причиною варикозного розширення вен;
- аеробіка — вправи в комбінації з танцями, підібрані таким чином, щоб повністю уникнути надмірного розтягнення м'язів, які виконують, лежачи на спині;
- заняття на велотренажері, які можуть здійснюватися протягом усього періоду вагітності. Інтенсивність навантаження у I триместр становить 60% від максимального споживання кисню, у II і III триместр (до 24 тиж) — 65–70% від максимального споживання кисню. Тривалість 10–15 хв;
- плавання, вправи у воді [2].

Фізична реабілітація в післяпологовий період

Активне ведення післяпологового періоду є ефективною профілактикою ускладнень й водночас реабілітацією з метою відновлення репродуктивного здоров'я шляхом покращання кровообігу, прискорення інволюції матки, нормалізації функції сечового міхура та кишечника. Використання фізичних вправ у післяпологовий період допомагає вирішити низку важливих завдань щодо відновлення функціонального стану організму породілля та підвищення її адаптації до майбутніх фізичних навантажень після пологів.

Використання статичних та динамічних дихальних вправ сприяє відновленню навички повного дихання за участю в ньому діафрагми та передньої черевної стінки. Діафрагмальне дихання усуває застій у черевній порожнині, прискорюючи венозний кровообіг, посилює приплив венозної крові до серця та певною мірою зміцнює стінки черевної порожнини.

Вправи для черевного преса та тазового дна сприятимуть швидкому відновленню розтягнутих м'язів та фасцій, клітковини та шкіри черевної стінки і промежини, що, зі свого боку, сприяє відновленню нормального топографічного зв'язку органів черевної порожнини та малого таза. За нормального перебігу пологів та раннього післяпологового періоду гімнастика повинна призначатися на 2-гу добу після пологів.

Протипоказання до використання фізичних вправ у післяпологовий період такі: лихоманковий стан, слабкість у зв'язку з великою втратою крові та тяжкими пологами, нефропатія, еклампсія під час пологів, розриви промежини III ступеня.

Масаж у післяпологовий період є методом реабілітації не лише відновлення репродуктивних органів, а й інших систем породілля. На думку як західних, так і вітчизняних фахівців, починати післяпологовий відновний масаж можна не раніше, ніж через 2–3 тиж після пологів. Під впливом масажу зростають еластичність м'язових волокон, їх скорочувальна функція. Масаж сприяє підвищенню працездатності м'язів, при цьому прискорюється відновлення після посиленого фізичного навантаження. Навіть при короткочасному масажі (протягом 3–5 хв) краще відновлюється функція стомлених м'язів, ніж під час відпочинку протягом 20–30 хв.

Масаж також істотно впливає на суглоби. Під впливом масажу покращується кровообіг суглоба, зміцнюється сумочно-зв'язувальний апарат суглоба. Цей ефект у післяпологовий період має особливе значення для суглобів хребетного стовпа. У жінки після пологів суглоби та м'язи хребта піддаються підвищеному навантаженню, що є причиною виникнення болю у спині. Масаж допомагає впоратися з цією проблемою. Нервова система перша приймає вплив масажу, оскільки у шкірі розташовано безліч нервових закінчень. Змінюючи силу, характер і тривалість масажу, можна знижувати чи підвищувати нервову збудливість.

Такий підхід до післяпологової реабілітації сприяє хорошему сімейним стосункам і має важливе соціальне значення.

Опущення внутрішніх статевих органів

Проблема опущення внутрішніх статевих органів є надзвичайно актуальною. Своєчасно застосовані реабілітаційні заходи можуть попередити нерідкісну патологію в майбутньому житті жінки, що абсолютного негативно впливає на якість життя. При I та II ступені опущення внутрішніх статевих органів заняття лікувальною гімнастикою є ефективними. Найчастіше через 5–6 міс регулярних занять настає одужання.

При опущенні III ступеня лікувальна гімнастика покращує функціональний стан, але не здатна вплинути на анатомо-морфологічні зміни, а при IV та V ступені опущення ефект від застосування лікувальної гімнастики є незначним. При IV та V ступені опущення внутрішніх статевих органів рекомендовано хірургічне лікування. У таких випадках застосування пластичної хірургії є ефективним методом реабілітації.

Фізичні методи зменшують вираженість болю, сприяють розсмоктуванню, відновлюють обмін речовин, нормалізують оваріально-менструальну та секреторну функцію [3].

Функціональне нетримання сечі

Функціональне нетримання сечі — одне з поширених ускладнень вагітності та пологів. Функціональне нетримання сечі може бути наслідком травматичного впливу на сечостатеву систему, результатом розтягнення задньої стінки сечовика, опущення передньої стінки піхви. Нетримання сечі може виникнути через декілька місяців після пологів. Відмічають частіше у жінок з опущенням передньої стінки живота й у жінок з великою кількістю пологів.



Високу ефективність впливу фізичних вправ, в основі яких полягає підвищення тонуусу сфінктера сечового міхура, відзначають при лікуванні хворих з функціональним нетриманням сечі.

Заняття рекомендують проводити через день, тривалість кожного — 45–50 хв. Курс занять — 4–6 міс. Після закінчення курсу необхідно продовжувати виконувати спеціальні вправи. Навіть при стійкій стабілізації досягнутого ефекту доцільно провести повторні курси лікування.

Показані лікувальна гімнастика, масаж, плавання, гнотельна гімнастика, їзда на велосипеді, лижні прогулянки, заняття на тренажерах, загартовування та ін.

Гістеректомія у разі невідкладної допомоги в акушерській практиці

Гістеректомію виконують як найважливіше оперативне втручання, що дозволяє зберегти життя жінки. Операція спрямована на радикальну зупинку маткової кровотечі. Це оперативне втручання проводять переважно жінкам молодого віку, які позбавляються органу-мішені, і подальше їх життя визначається різноманітними особливостями відновлення життєвих функцій, здоров'я, психологічної та соціальної адаптації. Втрачений орган пацієнтки стає своєрідною платою за продовження життя. Рішення приймає лікар у критичній ситуації, і від того, наскільки воно своєчасне та правильне, залежить успішний результат для хворої.

Система лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів здійснюється у два етапи.

1-й етап: невідкладна допомога зводиться до корекції та відновлення життєвих функцій організму, що здійснюється згідно з унормованими хірургічними технологіями. Вивчення у віддалений період стану здоров'я жінок після перенесеної гістеректомії за невідкладними акушерськими показаннями виявило значну частоту соматичних захворювань (57,84%), наявність психоемоційних, вегетосудинних та ендокринно-обмінних розладів (86,27%), а також зниження соціальної адаптації (37,25%).

2-й етап лікувально-реабілітаційних заходів проводять через 1 міс після 1-го. З урахуванням ступеня вираженості психоемоційних порушень та вегетативних дисфункцій проводять спеціальні курси медикаментозної терапії в комплексі з гіпнотестивними та фізіотерапевтичними методами.

Призначення додаткових повторних курсів залежить від ефективності перебігу та індивідуальних особливостей пацієнток [4].

Пологовий травматизм

Проблема пологового травматизму залишається актуальною в сучасному акушерстві, що пов'язано з його високою частотою. Найчастішими акушерськими травмами є ушкодження м'яких тканин пологового каналу, зокрема шийки матки. Частота акушерських травм шийки матки за перших пологів становить 17–28%. У першороділь віком >30 років розриви шийки матки відмічають вдвічі частіше, ніж у жінок молодого віку.

Пологова травма шийки матки веде до порушення іннервації, рецепції та трофіки органа, що нерідко призводить до неефективного відновлення шийки. Протягом останніх десятиліть у жінок молодого віку є тенденція до підвищення частоти фонових та передракових захворювань шийки матки, що розвинулися на тлі акушерських травм. Дані низки досліджень підтверджують, що патологічні зміни епітелію (лейкоплакія, дисплазія різного ступеня, преінвазивний рак шийки матки) виявляють у 3 рази частіше на тлі рубцевої де-

формації шийки матки та ектропіону. Так, за даними низки авторів, на тлі рубцевої деформації шийки матки у 79,2% жінок розвивається лейкоплакія, у 43,5% — дисплазія шийки матки, що ускладнюється онкогінекологічною патологією.

Для жінок, які перенесли акушерські травми шийки матки, пропонують лікувально-реабілітаційні заходи. В якості оптимізації відновлення після акушерських травм, лікування несприятливих наслідків розривів шийки матки розглядають комплексний підхід системи профілактичних, лікувальних та реабілітаційних заходів. Зокрема, для відновлення після акушерських травм шийки матки в ранній післяпологовий період рекомендують використовувати дворядні вікрилові шви з подальшою асептичною обробкою ранових поверхонь.

У подальшому необхідно проводити комплексне обстеження жінок, які перенесли акушерські травми шийки матки, із застосуванням бактеріоскопічного, цитологічного, кольпоскопічного, імунофлуоресцентного методів, вивчення біоценозу, а також проведення у разі необхідності коригуючого оперативного лікування. Надзвичайно ефективним способом реабілітації зарекомендував себе метод діатермокоагуляції шийки матки [5].

Реабілітаційні заходи, пов'язані з аборт

Внаслідок аборт через порушення ендокринної системи виникає стресовий стан, пов'язаний зі збудженням гіпоталамо-гіпофізарної системи, що супроводжується підвищеним виробленням стероїдних гормонів — глюкокортикоїдів, естрогенів, фолікулостимулювального, адренокортикотропного гормону. Внаслідок цього можуть розвиватися проліферативні процеси в репродуктивній системі, а саме: гіперплазія ендометрія, рецидивні поліпи, лейоміома матки, ендометріоз, полікістоз яєчників, мастопатія, причому гормональні зміни після аборт можуть відмічатися протягом 6–12 міс [6].

Найкращим способом нормалізації менструального циклу та методом контрацепції у пацієнток цієї групи є призначення комбінованих оральних контрацептивів. Це ефективний метод реабілітації після перенесеного аборт, який у комплексі сприятиме відновленню ендометрія та регуляції гормональних циклічних змін в організмі жінки після штучного переривання вагітності та збереженню репродуктивного здоров'я. Оскільки аборт супроводжується розвитком у жінки стресової ситуації та постабортного синдрому, гормональними та нейроендокринними порушеннями, проліферативними процесами репродуктивної системи, у постабортний період необхідно проводити реабілітаційні заходи, що полягають у призначенні пацієнткам протягом 3–6 міс низькодозових комбінованих оральних контрацептивів.

Післяопераційна реабілітація

Проблема медичної реабілітації в гінекології та акушерстві є актуальною на сьогодні, що пов'язано передусім з несприятливою екологічною, економічною, соціальною, психологічною ситуацією. Для гінекологічних хворих та вагітних характерні поліморбідність — множинність хвороб (переважно екстрагенітальних), зниження пристосувальних реакцій до негативного впливу довкілля, емоційна лабільність, незбалансованість харчування, гіподинамія.

Можна виділити такі методи відновного лікування в акушерстві та гінекології: лікувальна фізкультура (ЛФК), різні види цілющих ванн та зрошень, фізіотерапія та рефлексотерапія, лікування зборами лікарських трав, масаж та ін. Усі вони дозволяють швидко, м'яко та ефективно покращити стан хворої і з високою ймовірністю вилікувати навіть від складних захворювань.

Реабілітаційні заходи після операції з приводу ектопічної вагітності

Порушення репродуктивної функції жінок після лікування ектопічної вагітності є основним ускладненням, що потребує системної реабілітації. Операція тубектомії є основним методом лікування трубної вагітності і становить 10–27% усіх гінекологічних операцій. Після виконання радикальної операції частота безпліддя становить 70–80%, а у 2–22% жінок призводить до повторної позаматкової вагітності. У 42–49% випадків порушується менструальна функція, розвивається кістозна дегенерація яєчників, порушується психологічний статус, а працездатність відновлюється лише у 81,6–85,8% пацієнок, що пов'язано з відсутністю виявлення причин розвитку ектопічної вагітності і, як наслідок, етіологічної терапії [7, 8].

Саме тому з реабілітаційними заходами, які використовують після хірургічного лікування, пов'язані в подальшому якість життя жінки та відновлення її репродуктивної функції.

Для отримання позитивного ефекту від реабілітаційних заходів необхідно дотримуватися основних принципів відновної терапії:

- нерозривний зв'язок лікувальних та реабілітаційних заходів;
- ранній, з перших днів хвороби, початок реабілітації;
- безперервна поетапна реабілітація, її комплексність;
- індивідуалізація програми реабілітації з урахуванням впливу клінічних особливостей хвороби, реакції пацієнтки на ці заходи;
- ретельний лікарський контроль [9].

Рання діагностика та своєчасне оперативне лікування позаматкової вагітності дозволяють знизити частоту післяопераційних ускладнень. Метод оперативного втручання може мати лікувально-реабілітаційне спрямування з метою збереження репродуктивної функції. На сьогодні оперативне лікування є загальноприйнятим. Водночас ендохірургія і малоінвазивні технології сприяють мінімальності операційної травми, післяопераційного парезу кишечника, гнійно-запальних процесів, зменшення застосування анальгетиків, косметичний ефект. Порівняно з лапаротомічним доступом відновлення працездатності відбувається не через 21–30 днів, а на 7–9-ту добу. Аналіз віддалених наслідків свідчить, що показник прохідності труби, що залишилася, становить 86% [10–12]. Спайковий процес у постлапароскопічний період розвивається у 2,6 рази рідше, ніж після лапаротомії [13]. Використання малоінвазивних технологій дозволило розробити та вдосконалити низку реконструктивно-пластичних операцій, що дозволяють відновити фертильну функцію пацієнок.

Взаємозв'язок між відновленням репродуктивної функції та станом контрлатеральної труби є визначальним показником у відновленні фертильності жінок, які перенесли ектопічну вагітність.

Доведено взаємозв'язок між часом початку реабілітаційних заходів та їх ефективністю. Так, відновлення репродуктивної функції відбувається у 2 рази частіше у пацієнок, які розпочали курс реабілітації відразу після операції, повторна позаматкова вагітність також розвивається у 2 рази рідше порівняно з тими, хто почав проводити реабілітаційні заходи через 3–6 міс після операції [14, 15].

Більш ефективним є інтраопераційне вжиття заходів, спрямованих на профілактику спайкового процесу та покращання стану контрлатеральної труби. Вже не викликає сумнівів необхідність збереження маткових труб з явищами хронічного сальпінгіту, оскільки морфологічні зміни при ньому зазвичай мають зворотний характер [16].

До способів профілактики формування спайкового процесу органів малого таза відносять зниження травматичності операції, усунення інфекційного збудника, своєчасне відновлення перистальтики в післяопераційний період, зниження загальної алергізації організму, застосування лікарських препаратів. Вживання протеолітичних ферментів зарекомендувало себе як ефективний метод боротьби з формуванням спайкового процесу [17]. Комплексне протизапальне лікування пацієнок після оперативного лікування трубної вагітності сприяє найбільш повному відновленню анатомії та функціональної активності маткових труб.

Окремим напрямком реабілітації є фізіотерапія. Провідними умовами післяопераційної фізіотерапії є ранній початок (перші 6–12 год) після хірургічного втручання, оскільки саме в ці терміни починають формуватися фібринозно-спайкові процеси в порожнині малого таза; використання методик, що передбачають можливість внутрішньопіхвового впливу (низькоінтенсивне лазерне випромінювання, змінне магнітне поле). Застосування порожнинної (піхвової) методики позитивно впливає на рефлексогенну зону, розташовану в задньому склепінні піхви, і на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Проведення щоденних процедур з дотриманням добового інтервалу найбільш сприятливо впливає на біоритмологічні процеси в організмі, виступаючи як зовнішній синхронізатор ритмічних коливань, що сприяє скороченню післяопераційного періоду.

Після проведених курсів рекомендовано санаторно-курортне лікування, гінекологічний масаж та ЛФК. Застосування грязьових ванн сприяє відновленню функції матки та маткових труб, повноцінному функціонуванню яєчників. Необхідним є використання фізичних факторів, що сприяють регуляції крово- та лімфообігу в патологічному вогнищі, нормалізації обмінних процесів та імунного статусу, які виявляють місцевий знеболювальний ефект, що запобігає розвитку спайкового процесу. Серед фізичних факторів, які застосовують у післяопераційний період, виділяють застосування ультразвуку в імпульсному режимі, вагінальний вібромасаж, індуктотермію. Підтвердженням ефективності цих методів є проведення контрольних лапароскопій у післяопераційний період [18, 19].

До альтернативних сучасних методів реабілітації належить антигомотоксична терапія. Цей сучасний напрямок, не завдаючи шкоди організму, допомагає підтримувати його оптимальне функціонування. Антигомотоксичні препарати виявляють протизапальний, імунокоригуючий ефект, а також активізують репараційні процеси в організмі. Крім цього, доведено їх протинабрякову, знеболювальну та антигістамінну дію, що забезпечує зниження застійних явищ в органах малого таза.

В основі антигомотоксичної терапії лежить загально-визнаний фармакологічний принцип — закон Арндта — Шульца, згідно з яким незначні подразники стимулюють, середні — підтримують, сильні — інгібують, найсильніші — руйнують процеси життєдіяльності. Компоненти антигомотоксичних препаратів належать загалом до слабких і середніх подразників і, відповідно, стимулюють і підтримують процеси життєдіяльності в клітинах, тканинах органів та в організмі в цілому, при цьому не спричиняють токсичного та побічного впливу на організм.

Після закінчення курсів реабілітації проводили повторне обстеження жінок для оцінювання ефективності проведених заходів та можливості планування наступної вагітності. Проведення тривалих індивідуальних реабілітаційних заходів у жінок із позаматковою вагітністю в анамнезі дозволило в подальшому майже в усіх пацієнок забезпечити нормаль-



ний овуляторний менструальний цикл та нормалізувати репродуктивну функцію. У разі настання вагітності майже в усіх випадках вона була матковою [20].

З метою профілактики безпліддя та повторної позаматкової вагітності внаслідок нейроендокринних розладів необхідно виділити роль гормонотерапії в післяопераційний період, якій не приділяють достатньої уваги, враховуючи вихідний гормональний статус жінки. Одним із варіантів розладу гормональної функції є неповноцінність лютеїнової фази. У цій ситуації добре зарекомендувала себе схема застосування синтетичних прогестагенів протягом 3–6 міс [11]. Протягом усього реабілітаційного періоду та 2–3 міс після нього пацієнтки повинні приймати контрацептивні препарати. Оцінивши анатомічний і функціональний стан репродуктивного апарату, можна відмінити контрацептиви та планувати вагітність [21, 22].

Профілактика ускладнень, збереження репродуктивної функції жінки залежать від успіху обраного виду та обсягів оперативного втручання, усунення психологічних та операційних травм, а також морфологічних і функціональних змін маткових труб, відновлення нормальної взаємодії судинної, нервової та ендокринної систем організму.

Реабілітація після кесаревого розтину

Концепція реабілітації після кесаревого розтину (КР) має одну й ту саму мету, завдання та методи, що застосовують для відновлення репродуктивного здоров'я після операції з приводу ектопічної вагітності. Однак проведення реабілітаційних заходів після КР має включати наступні особливості:

- метод оперативного втручання. За останні роки широко впроваджена методика КР за допомогою поперечного розрізу живота, що покращує післяопераційний перебіг;
- антибіотикопрофілактика — введення антибіотиків у розріз шкіри;
- загальні принципи профілактики ускладнень стану здоров'я пацієнтки. Для жінок з тяжкою екстрагенітальною патологією у разі необхідності проводять профілактику ускладнень основного захворювання, узгоджену з профільним спеціалістом; дотримання принципів індивідуальної гігієни в післяопераційний період;
- дотримання індивідуально визначеного в акушерсько-стаціонарі ефективного методу контрацепції протягом 1 року після операції, включаючи метод лактаційної аменореї;
- консультування з питань планування сім'ї.

Повторна вагітність, яка виникає протягом 2 років після попереднього КР, супроводжується підвищеним ризиком передлежання плаценти (в 1,5 раза за наявності одного та у 2 рази за наявності двох КР в анамнезі), відшарування плаценти (в 1,3 раза) порівняно з повторною вагітністю після попередніх вагінальних пологів, а також підвищеним ризиком розриву матки при спробі вагінальних пологів після КР. Найвищий ризик виникнення цих ускладнень відзначають у разі настання вагітності протягом 1-го року після КР.

Повторна вагітність протягом 2 років після попереднього КР не є показанням до переривання вагітності.

Методи контрацепції для жінок, які перенесли КР, не відрізняються від таких, що рекомендують жінкам у післяпологовий період. Внутрішньоматкова контрацепція може застосовуватися у жінок після КР.

У разі запланованого КР до оперативного втручання з жінкою потрібно обговорити методи контрацепції, які вона планує застосовувати в майбутньому. У разі бажання жін-

ки провести добровільну хірургічну стерилізацію під час КР обов'язковим є додаткове консультування та отримання поінформованої згоди на розширення оперативного втручання.

Вибір методу контрацепції є рішенням жінки, яке вона приймає після консультування з питань планування сім'ї.

Жінки з ВІЛ-інфекцією застосовують методи планування сім'ї відповідно до клінічного стану та виконання репродуктивних планів. Зважаючи на взаємодію естрогенів з антиретровірусними препаратами, пріоритетом є застосування внутрішньоматкової контрацепції або добровільної хірургічної стерилізації.

Жінкам з активним застосуванням психоактивних речовин, зокрема опіоїдів після набуття ними свідомого та адекватного ставлення до обставин рекомендують зворотні довготривалі методи контрацепції.

Під час консультування необхідно надати інформацію про засоби та методи контрацепції, що існують, їх переваги та недоліки. Медичний працівник повинен допомогти жінці обрати метод контрацепції, що найбільше їй підходить, а також навчити жінку та її партнера використовувати цей метод ефективно [23].

ЛФК

ЛФК є не тільки лікувально-профілактичним, а й лікувально-виховним процесом, оскільки формує у хворої свідоме ставлення до занять фізичними вправами, прищеплює гігієнічні навички, передбачає участь у регулюванні не тільки загального режиму життя, а й режиму рухів, правильне ставлення до загартування організму природними чинниками.

Об'єктом впливу ЛФК є хворий з усіма особливостями функціонального стану організму. Цим визначається відмінність застосовуваних засобів, форм і методів у практиці ЛФК.

Основну роль при підбиранні спеціальних вправ відіграють вихідні положення, які, змінюючи напрямок сил внутрішньочеревного тиску та тяжкості тіла самої матки та викликаючи переміщення кишкових петель до діафрагми, створюють умови для переходу матки в нормальне положення.

Фізичні чинники, що використовують у гінекології, можна об'єднати в наступні основні групи: природні чинники (води і грязелікування), які можна відтворити в більшості випадків у штучних умовах у спеціалізованих медичних установах і SPA-салонах, штучні (апаратні) чинники, ручний масаж [2].

Реабілітаційні заходи після перенесених запальних процесів репродуктивних органів

Головним завданням реабілітації після перенесених запальних процесів репродуктивних органів є моніторинг ефективності лікування, профілактика рецидиву та спайкових процесів.

У фазі зворотного розвитку хвороби ефективно застосовують ЛФК, зокрема вправи, що сприяють розсмоктуванню залишків ексудату та інфільтрату, попередження спайок, а при їх утворенні — розтягування та можливого розсмоктування [2, 3].

Висновок

Реабілітація в акушерстві та гінекології визначається як комплекс заходів, спрямованих на відновлення функціональних можливостей жінки, відновлення репродуктивної функції, поліпшення якості життя та зниження рівня інвалідності. Реабілітація є важливою складовою загального охоплення послугами охорони здоров'я і однією з ключових стратегій.

Список використаної літератури

- www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation.
- 4ua.co.ua/medicine/xa2ac69b5c43a88521206c27_2.html.
- topuch.com/reabilitaciya-v-akusherstve-i-ginekologii/index.html.
- Латыпов А.С. (1992) Реабилитация женщин, перенесших неотложную гистерэктомию при акушерской патологии. Автореф. дис. ... канд. мед. н. Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, 26 с.
- Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. (1997) Кольпоцервикоскопия: Атлас. Киев, 56 с.
- health-ua.com/newspaper/med_gaz_zu/archive/28851.
- Бенюк В.А., Усевич И.А., Никонюк Т.Р. (2009) Ведение послеоперационного периода после лапароскопических операций по поводу прогрессирующей внематочной беременности. Здоровье женщины, 3(39): 40–42.
- Камінський В.В., Суханова А.А., Воробей Л.І. і др. (2008) Ектопічна вагітність великого терміну: труднощі діагностики і організаційні аспекти успішного лікування. Здоровье женщины, 2: 41–45.
- Островська С.О., Чубатий А.І. (2011) Оцінка ефективності реабілітаційних заходів у жінок після хірургічного лікування позаматкової вагітності. Тавричеський мед.-біол. вестник, 14(3): 145–147.
- Гуриев Т.Д., Сидорова И.С. (2007) Внематочная беременность: этиология, патогенез, диагностика, лечение, классификация: учеб. пособие для системы послевуз. образования врачей. Практ. мед., Москва, 94 с.
- Огородник А.О. (2011) Повторна позаматкова вагітність. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, 18 с.
- Хилькевич Е.Г., Каушанская Л.В., Линде В.А. (2011) Диагностические критерии внематочной беременности. Акушерство гинекол., 7–1: 30–34.
- Цыганкова Л.А., Юдин В.Е. (2009) Внематочная беременность: принципы хирургической тактики, лечения и реабилитации. Военно-мед. журн., 330(6): 32–39.
- Гарсалі Р. (2008) Рання реабілітація репродуктивної функції у пацієнток з позаматковою вагітністю. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Національний медичний ун-т ім. М. Горького, Донецьк, 21 с.
- Петрова Е.В. (2008) Внематочная беременность в современных условиях. Акушерство гинекол., 1: 31–33.
- Живца С.Г., Масленникова Н.Ю., Михеев Ю.А. (2006) Нарушенная внематочная беременность в культе удаленной маточной трубы, осложнившаяся внутрибрюшным кровотечением. Клін. хір., 3(757): 59–60.
- Семко О.Ф. (2007) Трубно вагітність після допоміжних репродуктивних технологій: (діагностика, лікування і реабілітація). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ, 19 с.
- Волоsovський П.Р. (2009) Фактори ризику ектопічної вагітності. Педіатр., акушерство та гінекол., 71(3): 70–72.
- Чайка В.К., Носенко О.М., Гарсаллі Р.Л. (2009) Патогенез репродуктивних порушень у пацієнток з позаматковою вагітністю. Пробл., досягнення і перспективи разв. медико-біол. наук. КГМУ, Симферополь, с. 256–259.
- Ego A., Subtil D., Coson M. (2001) Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. Ibid, 75(3): 560–566. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01761-1.
- Рыбалка А.Н., Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А. и др. (2009) Современные аспекты внематочной беременности. Здоровье женщины, 39(3): 21–26.
- Жук С.І., Яцина О.І. (2008) Оцінка якості життя жінок, пролікованих з приводу позаматкової вагітності альтернативними методами. Здоровье женщины, 3: 132–134.
- www.dec.gov.ua/mtd/kesariv-roztyn/.

Rehabilitation in obstetrics and gynecology

N.Ya. Zhyhka, N.G. Goyda, O.S. Shcherbinska

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article presents the problem of use of rehabilitation methods in obstetrics and gynecology as an integral process of female disorders prevention and improvement of a woman's quality of life after interventions, particular in obstetrics and gynecology. The article also highlights the problem of insufficient implementation of rehabilitation measures at the international and national levels. The development of rehabilitation system as an important preventive component for impairment of quality of life and population disability is also a problematic issue. The methods of bibliosemantic and structural and logical analysis were used for analysis of the main actual methods of rehabilitation in obstetrics and gynecology and their effectiveness in the Ukrainian health care system. The authors systematically identified the main groups of conditions that require rehabilitation measures in obstetrics and gynecology and a detailed use of rehabilitation measures for each group was proposed: pregnancy, birth trauma, postabortion complications, operative obstetrical and gynecological interventions, inflammatory diseases of the reproductive system. A systemic approach of rehabilitation implementation in obstetrics and gynecology will influence on the female reproductive health positively.

Key words: rehabilitation, physical therapy, pregnancy, childbirth, functional urinary incontinence, cesarean section.

Відомості про авторів:

Жилка Надія Яківна — доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0000-0003-0732-1141

Гойда Ніна Григорівна — доктор медичних наук, професор кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0000-0001-6625-0078

Щербінська Олена Станіславівна — доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-5401-7110

Адреса для кореспонденції:

Жилка Надія Яківна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: zhyhka.nadya@gmail.com

Information about the authors:

Zhyhka Nadya Ya. — MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0003-0732-1141

Goyda Nina G. — MD, PhD, DSc, Professor, Department of Health Care Management and Public Administration, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-6625-0078

Shcherbinska Olena S. — MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-5401-7110

Address for correspondence:

Nadya Zhyhka
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9
E-mail: zhyhka.nadya@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 03.01.2023

Прийнято до друку/Accepted: 19.01.2023

Когнітивні розлади та психоемоційні порушення у хворих із різними формами Лайм-бореліозу

Т.Ю. Малиш, М.А. Трищинська

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

Анотація. Мета: вивчити поширеність і характеристики когнітивних та емоційних порушень у пацієнтів із різними формами Лайм-бореліозу. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено дослідження за методом «випадок — контроль». Обстежено 48 пацієнтів (33 жінки, 15 чоловіків), для кожного з яких підібрані 48 «парних» контролів, відповідних за статтю, віком (± 5 років), національністю та місцем народження. Для оцінки когнітивних функцій використовували Коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination) та Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment). Оцінку афективних порушень проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). **Результати.** Встановлено, що Лайм-бореліоз асоціюється з ризиком розвитку когнітивних порушень (співвідношення шансів (СШ) 2,35; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,03–5,33), клінічно вираженої тривоги (> 11 балів за HADS) (СШ 7,53; 95% ДІ 2,82–20,14) та клінічно вираженої депресії (СШ 17,46; 95% ДІ 2,18–139,8). Когнітивні розлади достовірно частіше були наявними у пацієнтів із нейробореліозом (СШ 12,48; 95% ДІ 3,03–51,41; $p < 0,001$). У пацієнтів підгрупи нейробореліозу виявлено клінічно виражену тривогу (> 11 балів за HADS) у 25 (80,6%) та клінічно виражену депресію — у 12 (38,7%) хворих, тоді як серед пацієнтів без неврологічної симптоматики клінічно виражену тривогу відмічено лише у 2 (28,6%) (СШ 31,26; 95% ДІ 5,58–175,1; $p < 0,001$), а клінічно виражену депресію — у 1 (5,9%) хворого (СШ 10,11; 95% ДІ 1,18–86,37; $p = 0,014$). **Висновок.** Лайм-бореліоз асоціюється з дворазовим підвищенням ризику появи когнітивних порушень та ймовірності розвитку клінічно вираженої тривоги та депресії.

Ключові слова: когнітивні розлади, тривога, депресія, Лайм-бореліоз, нейробореліоз.

Вступ

Лайм-бореліоз (кліщовий бореліоз, хвороба Лайма) — інфекційне мультисистемне трансмісивне захворювання, збудником якого є спірохета *Borrelia burgdorferi sensu lato* (рідше — *Borrelia mayonii*), а переносником — іксодові кліщі (*Ixodes scapularis* та *pacificus*). Зараження людини найчастіше відбувається під час укусу кліща, інфікованого бореліями. Попри те, що на сьогодні Лайм-бореліоз є найпоширенішим серед природно-осередкових зоонозів, офіційну реєстрацію бореліозу в Україні почали вести лише з 2000 р. [1]. Останнім часом у багатьох регіонах України відзначають щорічне зростання захворюваності на бореліоз [1, 2]. Так, починаючи з 2000 р., рівень захворюваності підвищився у 35 разів. Існує думка, що офіційна статистика в Україні не відображає реальної картини, фактичні цифри можуть бути більшими в десятки разів, оскільки не всі заражені знають про укуси кліща, вчасно не звертаються до лікарів, хворобу не діагностують на ранніх стадіях, що призводить до збільшення кількості пізніх хронічних форм захворювання [3, 4].

Лайм-бореліоз характеризується широким поліморфізмом клінічних проявів ураження різних органів і систем: шкіри, кістково-м'язової, нервової системи, рідше — міокарда та очей [5, 6]. Ураження центральної та периферичної нервової системи [7, 8] й асоційовані з ними нейропсихіатричні прояви (обсесивно-компульсивні порушення, емоційна лабільність, психопатичні особистісні порушення, когнітивна дисфункція тощо) традиційно узагальнюють терміном «нейробореліоз» [7–11]. Поширеність останнього у хворих на Лайм-бореліоз коливається в межах 15–64% [7, 8]. Можна припустити, що психоемоційні та когнітивні порушення, ймовірно, є одними з найпоширеніших проявів нейробореліозу. Однак на сьогодні дані щодо частоти та ступеня вираженості цих розладів у пацієнтів із Лайм-бореліозом є нечисельними

та суперечливими, а в українській популяції взагалі відсутні. Водночас когнітивні та тривожно-депресивні порушення можуть бути асоційовані з низкою інших факторів, впливати на загальний стан та якість життя пацієнтів, а їх своєчасне виявлення, лікування та профілактика дозволять покращити надання допомоги цій категорії хворих.

Згідно з даними різних авторів когнітивні розлади включають порушення пам'яті, розлади уваги, уповільнення процесів мислення та виконавчих функцій, у тому числі ефективності оперативної пам'яті [12]. У 86% пацієнтів із Лайм-бореліозом когнітивні порушення поєднуються з вестибулоатактичним синдромом та пірамідною недостатністю [13]. Проведений нами аналіз літератури свідчить, що механізми виникнення нейропсихологічних змін, асоційованих із Лайм-бореліозом, ще не повністю зрозумілі, а пізнавальна функція й досі рутинно не оцінюється під час обстеження пацієнтів і через це часто не діагностується. Що стосується тривожно-депресивних розладів на тлі соматичних захворювань, то їх прийнято трактувати як невдалу адаптацію до стресу. Адже хвороба, особливо якщо вона призводить до тривалого лікування, погіршення самопочуття та стану працездатності, вимагає максимально-го використання адаптаційних можливостей, що може стати причиною розвитку психоемоційних порушень у деяких людей [8]. Депресивні розлади можуть співіснувати з когнітивним дефіцитом. Наш досвід ведення хворих як на Лайм-бореліоз, так і на нейробореліоз, показує, що такі пацієнти часто висловлюють багато скарг на підвищену сонливість, невмотивовану втомлюваність, негативний настрій, депресію, періодичну тривожність, роздратованість, рідше — на труднощі з концентрацією уваги, погіршення пам'яті.

Мета: вивчити поширеність і характеристики когнітивних та емоційних порушень у пацієнтів із різними формами Лайм-бореліозу.

Об'єкт і методи дослідження

На базі Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» в період 01.01.2014–30.11.2022 р. проведено дослідження за методом «випадок — контроль», в яке включено 48 пацієнтів віком 23–77 років із верифікованим діагнозом «Лайм-бореліоз». Для кожного хворого підібрані 48 «парних» контролів, відповідних за статтю, віком (± 5 років), національністю та місцем народження. Використовували результати анкетування здорових донорів, студентів, співробітників клініки та кафедри нервових хвороб. Усі учасники дослідження підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії невключення в дослідження: вік < 18 років; декомпенсована супутня соматична, онкологічна, психічна, неврологічна патологія; деменція різного генезу; неповне заповнення анкети; відмова від участі в дослідженні; для респондентів контрольної групи — наявність Лайм-бореліозу в анамнезі та відсутність відповідної пари за критеріями рандомізації.

Клінічне обстеження учасників дослідження та здорових респондентів включало аналіз суб'єктивних та об'єктивних анамнестичних відомостей, стандартний неврологічний огляд із оцінкою когнітивного статусу за допомогою Короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE) [14] та Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Monreal Cognitive Assessment — MoCA) [15]. Крім цього, учасники дослідження самостійно заповнювали опитувальник «Госпітальна шкала тривоги та депресії» (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [16]. Усім хворим на Лайм-бореліоз проведена магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку. Лайм-бореліоз верифікований двоетапним методом із дослідженням сироватки крові на антитіла IgM та IgG до борелій методами імуноферментного аналізу та імуноблотингу, а також дослідженням ліквору на специфічні до борелій антитіла. Випадки хибнопозитивних результатів та мікст-інфекції виключені. Усім пацієнтам із Лайм-бореліозом проводили специфічну антибіотикотерапію згідно з рекомендаціями сучасних клінічних настанов [17].

Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики з використанням статистичного пакета «SPSS 20» (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows. Для перевірки нормальності розподілу отриманих даних використовували критерій Шапіро — Вілка. Залежно від виду розподілу (параметричного або непараметричного) дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення) або Me [Q25–Q75] (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й проценти)). Для порівняння параметричних даних використовували t-критерій Стьюдента, непараметричних — критерій Манна — Уїтні для 2 груп незалежних сукупностей. Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення χ^2 (Пірсона), визначали співвідношення шансів (СШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ). Наявність кореляційних зв'язків між величинами досліджуваних показників оцінювали параметричним методом за величиною коефіцієнта лінійної кореляції (r).

Результати та їх обговорення

У дослідження включено 48 хворих на Лайм-бореліоз віком 23–77 років. Середній вік хворих — $49,4 \pm 16,02$ року (медіана — 48,0 року, міжквартильний інтервал — 36,5–65,0 року), середній вік встановлення діагнозу — $47,08 \pm 16,14$ року (медіана — 45,5 року, міжквартильний інтервал — 36,0–60,0 року). Особи жіночої статі становили

більшість пацієнтів (68,8%). Тривалість захворювання становила 1,5 міс–20 років (у середньому $3,02 \pm 3,72$ року; медіана — 1,75 року, міжквартильний інтервал — 1,0–4,75 року). Згідно з клініко-патогенетичною класифікацією Ю.В. Лобзіна (1996) 50% пацієнтів мали ранню, 50% — пізню стадію Лайм-бореліозу. Основні клініко-демографічні ознаки обстежених представлені в табл. 1.

Як показано в табл. 2, середня оцінка когнітивного статусу за MMSE у хворих на Лайм-бореліоз становила $26,89 \pm 2,46$ бала, у здорових респондентів — $27,97 \pm 1,82$ бала ($p=0,016$), за MoCA — $24,6 \pm 2,73$ та $26,71 \pm 1,58$ бала відповідно ($p < 0,001$). Оцінка рівня тривожності (HADS-T) свідчить, що більше ніж у половини (56,3%) пацієнтів із Лайм-бореліозом рівень тривожності був клінічно вираженим (≥ 11 балів), а серед здорових осіб клінічно виражену тривогу відзначено лише у 7 (14,6%) респондентів (СШ 7,53; 95% ДІ 2,82–20,14; $p < 0,001$). Вираженість депресії за HADS-D у майже $1/3$ хворих була клінічною (27,1%), тоді як у більшості (70,8%) здорових респондентів не визначали депресивного стану (СШ 17,46; 95% ДІ 2,18–139,8; $p < 0,001$). Між досліджуваними групами за тестом HADS виявлено достовірні відмінності ($p < 0,001$) за середнім рівнем як тривоги, так і депресії, із суттєвим переважанням середніх балів у групі хворих на Лайм-бореліоз.

У пацієнтів із Лайм-бореліозом достовірно частіше виявляли когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE < 28 балів — 64,6 проти 43,8% у здорових респондентів (СШ 2,35; 95% ДІ 1,03–5,33; $p=0,04$), за MoCA < 26 балів — 56,2 проти 22,9% у здорових осіб (СШ 4,33; 95% ДІ 1,79–10,45; $p < 0,001$) (див. табл. 2).

Неврологічна симптоматика виявлена у 31 (64,6%) обстеженого. Ці пацієнти становили підгрупу нейробореліозу. 17 (35,4%) пацієнтів, у яких не виявлено вищезазначеної симптоматики, увійшли в підгрупу інших форм захворювання.

Оцінку когнітивного статусу, рівня тривоги та депресії залежно від форми захворювання наведено в табл. 3.

Таблиця 1 Основні клініко-демографічні характеристики пацієнтів із Лайм-бореліозом

Показник	Хворі на Лайм-бореліоз (n=48)	
	n (%)	Me [Q25–Q75]
Вік, роки	–	48,0 [36,5–65,0]
Жіноча стать	33 (68,8)	–
Вища освіта	19 (39,6)	–
Тютюнопаління	11 (22,9)	–
Вік пацієнтів, в якому почалося захворювання, роки	–	45,5 [36,0–60,0]
Тривалість захворювання, роки	–	1,75 [1,0–4,75]
Клінічні прояви захворювання:		
• нейробореліоз	20 (41,7)	–
• ураження серцево-судинної системи	7 (14,6)	–
• ураження очей	1 (2,1)	–
• Лайм-артрит	9 (18,7)	–
• нейробореліоз та ураження декількох систем	11 (22,9)	–
Стадія захворювання:		
• рання дисемінована (органна)	24 (50)	–
• пізня	24 (50)	–

Дані представлені як медіана (Me) та міжквартильний діапазон (Q25–Q75).



Як свідчать дані **табл. 3**, середня оцінка когнітивного стану, яку визначали за MMSE, становила у хворих підгрупи нейробореліозу 26,16±2,46 бала, тоді як у пацієнтів без ураження нервової системи — 28,23±1,86 бала ($p=0,004$), а за шкалою MoCA — 23,84±2,52 та 26,0±2,59 бала відповідно ($p=0,009$). Як за MMSE, так і за шкалою MoCA когнітивні розлади достовірно частіше відзначали у пацієнтів із нейробореліозом — 83,9 проти 29,4% у хворих без неврологічної симптоматики (СШ 12,48; 95% ДІ 3,03–51,41; $p<0,001$). Між аналізованими підгрупами виявлено статистично значущі відмінності за показниками як тривожності, так і депресії, з переважанням показників у підгрупі нейробореліозу: HADS-T — 14,74±4,8 проти 8,29±3,64 бала

Таблиця 2 Характеристики психологічно-когнітивного статусу у хворих на Лайм-бореліоз і у здорових респондентів

Опитувальник	Здорові респонденти (n=48)		Хворі з Лайм-бореліозом (n=48)	
	M±σ	n (%)	M±σ	n (%)
MMSE, бали:	27,97±1,82	–	26,89±2,46*	–
29–30	–	27 (56,2)	–	17 (35,4)*
<28	–	21 (43,8)	–	31 (64,6)*
MoCA, бали:	26,71±1,58	–	24,6±2,73*	–
≥26	–	37 (77,1)	–	21 (43,8)*
<26	–	11 (22,9)	–	27 (56,2)*
HADS-T, бали:	6,04±3,8	–	12,46±5,3*	–
0–7	–	32 (66,7)	–	10 (20,8)
8–10	–	9 (18,8)	–	11 (22,9)
≥11	–	7 (14,6)	–	27 (56,3)
HADS-D, бали:	5,17±3,1	–	9,15±3,05*	–
0–7	–	34 (70,8)	–	14 (29,2)
8–10	–	13 (27,1)	–	21 (43,8)
≥11	–	1 (2,1)	–	13 (27,1)

Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); *рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою контролю $p<0,05$.

Таблиця 3 Оцінка психологічно-когнітивного статусу у хворих на Лайм-бореліоз залежно від форми захворювання

Опитувальник	Підгрупа нейробореліозу (n=31)		Підгрупа інших форм захворювання (n=17)	
	M±σ	n (%)	M±σ	n (%)
MMSE, бали:	26,16±2,46	–	28,23±1,86*	–
29–30	–	5 (16,1)	–	12 (70,6)*
<28	–	26 (83,9)	–	5 (29,4)*
MoCA, бали:	23,84±2,52	–	26,0±2,59*	–
≥26	–	8 (25,8)	–	13 (76,5)*
<26	–	23 (74,2)	–	4 (23,5)*
HADS-T, бали:	14,74±4,8	–	8,29±3,64*	–
0–7	–	4 (12,9)	–	6 (35,3)
8–10	–	2 (6,5)	–	9 (52,9)
≥11	–	25 (80,6)	–	2 (11,8)*
HADS-D, бали:	10,39±2,75	–	6,88±2,09*	–
0–7	–	5 (16,1)	–	9 (52,9)
8–10	–	14 (45,2)	–	7 (41,2)
≥11	–	12 (38,7)	–	1 (5,9)*

Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); *рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою контролю $p<0,05$.

у пацієнтів без неврологічної симптоматики та HADS-D — 10,39±2,75 проти 6,88±2,09 бала відповідно ($p<0,001$). У пацієнтів підгрупи нейробореліозу виявлено клінічно виражену тривогу (>11 балів за HADS) у 25 (80,6%) випадках і клінічно виражену депресію — у 12 (38,7%) хворих, тоді як серед пацієнтів без неврологічної симптоматики визначено клінічно виражену тривогу зафіксовано лише у 2 (28,6%) хворих (СШ 31,26; 95% ДІ 5,58–175,1; $p<0,001$), а клінічно виражену депресію — у 1 (5,9%) хворого (СШ 10,11; 95% ДІ 1,18–86,37; $p=0,014$).

Висновки

1. Аналітичне дослідження методом «випадок — контроль» показало, що Лайм-бореліоз асоціюється з дворазовим підвищенням ризику виникнення когнітивних порушень (СШ 2,35; 95% ДІ 1,03–5,33) та ймовірності розвитку клінічно вираженої тривоги (СШ 7,53; 95% ДІ 2,82–20,14) і депресії (СШ 17,46; 95% ДІ 2,18–139,8).

2. Когнітивні розлади достовірно частіше виявляють у пацієнтів із нейробореліозом — 83,9 проти 29,4% у хворих без неврологічної симптоматики (СШ 12,48; 95% ДІ 3,03–51,41; $p<0,001$).

3. У пацієнтів із нейробореліозом у 7 разів частіше відзначають клінічно виражену тривогу (>11 балів за HADS) і депресію — (СШ 31,26; 95% ДІ 5,58–175,1; СШ 10,11; 95% ДІ 1,18–86,37 відповідно).

Список використаної літератури

1. Фурик О.О., Рябоконе О.В., Задирака Д.А. та ін. (2021) Клінічні особливості Лайм-бореліозу у Запорізькій області за період 2015–2019 рр. *Актуальна інфектологія*, 9(1): 89.
2. Шестакович-Корецька Л.Р., Будаєва І.В., Чергінець А.В. та ін. (2014) Лайм-бореліоз: питання діагностики та терапії. *Актуальна інфектологія*, 2(3): 34–38.
3. Трускавецька І.Я. (2017) Епідеміологічні особливості при укусі іксодових кліщів (Ixodidae). *Молодий вчений*, 9.1 (49.1): 171–174.
4. Ілляш Т.І. (2018) Діагностичні проблеми нейробореліозу. *Укр. неврол. журн.*, 2: 5–10.
5. Карпов І.А., Соловей Н.В., Анисько Л.А. і др. (2015) Лайм-бореліоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии. *Клин. инфектол. паразитол.*, 3(14): 64–80.
6. Schwenkenbecher P., Pul R., Wurster U. et al. (2017) Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect. Dis.*, 17(1): 90. DOI: 10.1186/s12879-016-2112-z.
7. Баранова Н.С., Спиринов Н.Н., Низовцева Л.А. і др. (2012) Клинико-инструментальная характеристика хронических форм нейроборрелиоза. *Журн. неврол. психиатр.*, 9(2): 40–47.
8. Oczko-Grzesik B., Kępa L., Puszcz-Matlińska M. et al. (2017) Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 24(1): 33–38. DOI: 10.5604/12321966.1229002.
9. Cairns V. (2005) Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int. J. Epidemiol.*, 34(6): 1340–1345. DOI: 10.1093/ije/dyi129.
10. Fallon B.A., Keilp J.G., Corbera K.M. et al. (2008) A randomized, placebo-controlled trial of repeated iv antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*, 70(13): 992–1003. DOI: 10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d.
11. Eikeland R., Ljostad U., Mygland A. et al. (2012) European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur. J. Neurol.*, 19(3): 480–487. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03563.x.
12. Talarowska M., Florkowski A., Gałęcki P. et al. (2009) Cognitive function and depression. *Psychiatr Pol.*, XLIII(1): 31–40.
13. Баранова Н.С., Спиринов Н.Н., Шипова Е.Г., Степанов И.О. (2010) Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза. *Журн. неврол. психиатр.*, 110(2): 90–96.

14. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 12(3): 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
15. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 53(4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
16. Zigmond A.S., Snaith R.P. (1983) The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 67(6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
17. Lantos P.M., Rumbaugh J., Bockenstedt L.K. et al. (2021) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 73 (1): 1–9. DOI: 10.1002/acr.24495.

Cognitive and psychoemotional disorders in patients with different forms of Lyme borreliosis

T.Yu. Malysh, M.A. Trishchynska

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The purpose of the work is to study the prevalence and characteristics of cognitive and emotional disorders in

patients with various forms of Lyme borreliosis. We conducted a case-control study. 48 patients (33 women, 15 men) were examined. For each patient, 38 «matched» controls were selected, matched by gender, age (± 5 years), nationality, and place of birth. The Mini-Mental State Examination and the Montreal Scale of Cognitive Assessment were used to assess cognitive function. Assessment of affective disorders was carried out using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). It was established that Lyme borreliosis is associated with the risk of developing of cognitive disorders (odds ratio (OR) 2.35; 95% confidence interval (CI) 1.03–5.33), clinically expressed anxiety (> 11 points on the HADS) (OR 7.53; 95% CI 2.82–20.14) and clinically expressed depression (OR 17.46; 95% CI 2.09–139.5). Cognitive disorders were significantly more common in patients with neuroborreliosis (OR 12.48; 95% CI 3.03–51.41; $p < 0.001$). In patients of the neuroborreliosis subgroup, clinically expressed anxiety (> 11 HADS points) was found in 25 (80.6%) and clinically expressed depression in 12 (38.7%) cases, while in all patients without neurological symptoms, and only 2 (28.6%) patients without neurological symptoms had clinically expressed anxiety (OR 31.26; 95% CI 5.58–175.1; $p < 0.001$), and 1 (5.9%) — clinically expressed depression (OR 10.11; 95% CI 1.18–86.37; $p = 0.014$).

Key words: cognitive disorders, anxiety, depression, Lyme borreliosis, neuroborreliosis.

Відомості про авторів:

Малиш Тетяна Юріївна — аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-6930-6521

Трищинська Марина Анатоліївна — доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-1022-0635

Адреса для кореспонденції:

Малиш Тетяна Юріївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: dr.tatiana.malish@gmail.com

Information about the authors:

Malysh Tetiana Yu. — Post-graduate Student of Anesthesiology and Intensive Care of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-6930-6521

Trishchynska Marina A. — MD, Dr Sci, Professor of Anesthesiology and Intensive Care of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-1022-0635

Address for correspondence:

Tetiana Malysh
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9
E-mail: dr.tatiana.malish@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 19.12.2022

Прийнято до друку/Accepted: 19.01.2023

Результати соціологічного дослідження серед сімейних лікарів щодо організації надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення органів дихання

О.В. Феєр, Р.Ю. Погоріляк

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

Анотація. Злоякісні новоутворення органів дихання (ЗНОД) — одна з головних причин смертності в Україні й усьому світі. Сімейні лікарі повинні забезпечити пацієнтам профілактику та, у разі необхідності, лікування ряду захворювань, серед яких злоякісні новоутворення. Перед лікарями загальної практики в умовах реформування системи охорони здоров'я стоять завдання із забезпечення профілактичної роботи, раннього виявлення злоякісних новоутворень, організації медичної допомоги хворим. **Мета:** дослідити ставлення лікарів первинної ланки до організації надання медичної допомоги пацієнтам зі ЗНОД. **Матеріали:** результати проведеного соціологічного дослідження серед сімейних лікарів. Використано медико-статистичний метод та метод структурно-логічного аналізу. **Результати.** Встановлено, що 19,0% респондентів не мають кваліфікаційної категорії; в більшості випадків (52,4%) пацієнт самостійно приймає рішення, куди йому звертатися; повний зв'язок з установою, куди направлено пацієнта, отримують тільки 23,8% сімейних лікарів; майже 20,0% опитаних вважають, що первинна ланка не готова виявляти хворих на ЗНОД і стільки ж вважають, що їх професійна підготовка потребує покращення; 61,9% лікарів оцінюють амбулаторно-поліклінічну допомогу пацієнтам зі ЗНОД як задовільну та таку, що потребує поліпшення. **Висновок.** Вищезазначене вказує на недостатню організацію медичної допомоги хворим на ЗНОД, особливо в плані профілактичної складової та ранньої діагностики, і потребує наукового обґрунтування удосконалення організації надання медичної допомоги хворим онкологічного профілю з урахуванням регіональних особливостей.

Ключові слова: злоякісні новоутворення, рак органів дихання, сімейні лікарі, організація охорони здоров'я, соціологічне дослідження.

Вступ

Злоякісні новоутворення органів дихання (ЗНОД) — одна з головних причин смертності в Україні та в усьому світі [1, 2]. Спеціалісти різного профілю відіграють значну роль у профілактиці та лікуванні захворювань, у тому числі ЗНОД. Лікарі загальної практики — сімейної медицини (ЗПСМ) повинні забезпечити пацієнтам профілактику та, у разі необхідності, лікування неінфекційних та інфекційних хвороб, серед яких злоякісні новоутворення (ЗН), цукровий діабет, серцево-судинні захворювання тощо. Національна служба здоров'я України реалізує державну політику у сфері державних фінансових гарантій медичного обслуговування населення [3]. Програма медичних гарантій дає можливість населенню отримати низку безоплатних медичних послуг за багатьма напрямками, серед яких і послуги лікаря ЗПСМ [4]. Реформування системи охорони здоров'я в Україні зумовлює нові вимоги до фахівців медичної сфери, у тому числі лікарів ЗПСМ, що полягають у формуванні професійної компетентності [1] та пріоритетному впровадженні первинної медико-санітарної допомоги на засадах ЗПСМ та юридичному визнанні лікаря ЗПСМ основною фігурою у створенні медичного маршруту пацієнта [5–11]. Враховуючи обсяги медичної допомоги лікарів ЗПСМ та механізми взаємодії з лікарями-спеціалістами, постійне зростання захворюваності населення на ЗН та медико-соціальне значення онкопатології, перед лікарями ЗПСМ стоїть завдання стосовно забезпечення профілактичної роботи, раннього виявлення ЗН та організації медичної допомоги хворим [5, 12].

Мета: дослідити ставлення лікарів ЗПСМ до організації надання медичної допомоги пацієнтам зі ЗНОД.

Об'єкт і методи дослідження

Матеріалами стали результати проведеного соціологічного дослідження серед 42 лікарів первинної ланки Закарпатської обл. протягом II півріччя 2022 р. Опитування проведено з використанням анкети, яка містила 35 запитань.

Статистичну обробку даних проводили з використанням спеціальних пакетів прикладних статистичних програм «Microsoft Excel». При виконанні дослідження використано медико-статистичний метод та метод структурно-логічного аналізу.

Результати та їх обговорення

Вік опитаних лікарів становив 26–63 роки, стаж роботи — 6 міс–20 років. Питома вага чоловіків та жінок первинної ланки становила 57,1 та 42,9% відповідно, з яких 61,9% працюють у сільській місцевості та 38,1% — у місті. Ту чи іншу кваліфікаційну категорію мають 89,0% лікарів (52,4% — вищу, 23,8% — I, 4,8% — II), а 19,0% лікарів ЗПСМ є спеціалістами без кваліфікаційної категорії.

Вивчаючи рівень самооцінки лікарями ЗПСМ особистої підготовки з питань профілактики та надання медичної допомоги населенню зі ЗНОД, встановлено, що 85,7% опитаних знають про фактори виникнення ЗНОД, серед яких виділяють тютюнопаління, шкідливі умови праці, спадковість, зловживання алкоголем, спосіб життя, обтяжений анамнез (захворювання органів дихання, серед яких пневмонія, бронхіт, туберкульоз, хронічне обструктивне захворювання легень тощо), вади імунітету, ВІЛ-інфекція/СНІД, вірусні інфекції), тривалий контакт з канцерогена-

ми, ожиріння, генетична схильність. 71,4% респондентів відмічають, що їм вдається виявляти відомі чинники ризику розвитку ЗНОД. Більшість лікарів (38,1%) вважають, що профілактику ЗНОД слід розпочинати у віці 30–40 років, 33,3% — 40–50, 19,0% — <20 та 9,5% — 20–30 років.

42,9% лікарів ЗПСМ стверджують, що з-поміж усіх пацієнтів частка тих, хто належить до групи ризику розвитку ЗНОД, становить 10–20%, а 4,8% вбачають їх частку на рівні 30–40%.

Після направлення пацієнта до вузького спеціаліста (онколога) 57,2% лікарів оцінили зворотний зв'язок з відповідними медичними закладами, куди направили пацієнта, як середній (4–7 балів), 28,5% — високий (8–10 балів) та 14,3% — низький (1–3 бали). Повний зв'язок, великий обсяг інформації та професійної допомоги від медичної установи, куди направлено пацієнта, отримують 23,8% лікарів ЗПСМ, стільки ж не мають зворотного зв'язку, пацієнт самостійно приймає рішення, куди йому звертатися, та більшість (52,4%) отримують одноразову допомогу при необхідності і лише у разі самозвернення.

На думку 71,4% лікарів ЗПСМ, спеціалізовані медичні установи онкологічної служби повинні надавати інформаційні послуги щодо ранньої діагностики ЗНОД, а саме проводити семінари з питань попередження, профілактики та реабілітації ЗНОД, діагностики цього захворювання. 61,9% лікарів вважають, що вищезазначені заклади повинні проводити майстер-класи в спеціалізованих тренінгових центрах для лікарів ЗПСМ, 14,3% — надавати діагностичні послуги у визначений день в амбулаторії за участю лікаря ЗПСМ (майстер-класи на робочому місці) та 4,8% відмічають, що лікарі ЗПСМ повинні мати можливість бути присутніми під час обстеження направлено пацієнта до спеціалізованого медичного закладу. На думку більшості респондентів (90,5%), вони разом з онкологами повинні формувати стратегію ведення, лікування пацієнтів зі ЗНОД, а також вважають за доцільне вивчати вплив хвороби на якість життя пацієнта.

Пацієнти, які знаходяться під наглядом онколога (після операцій, хіміотерапії, променевої терапії тощо), у 66,7% випадків часто звертаються до сімейного лікаря за допомогою в реабілітаційний період та у 33,3% — лише інколи це роблять. Більшість пацієнтів (52,4%) з підозрою на ЗНОД повторно звертаються до свого сімейного лікаря за подальшим лікуванням або порадами.

Вивчаючи думку лікарів ЗПСМ щодо можливості виявляти хворих на ЗНОД та впливати на розвиток їх захворювання, лише 38,1% опитаних стверджують, що первинна ланка має можливість робити це, а 23,8% вважають, що здатні впливати на розвиток захворювання. Проте стільки ж (38,1%) відмічають, що чинять лише частковий вплив у цій ситуації, та 19,0% — вказують, що первинна ланка не готова виявляти хворих на ЗНОД.

Менше половини (42,9%) лікарів первинної ланки оцінюють загальну професійну підготовку для надання медичної допомоги пацієнтам зі ЗНОД як хорошу, 28,6% — як задовільну, а 19,0% вважають, що їх професійна підготовка потребує покращання. Лише 9,5% відзначають свою підготовку як дуже хорошу, що повністю відповідає завданням.

Тільки 5% лікарів ЗПСМ, оцінюючи загальні результати амбулаторно-поліклінічної допомоги пацієнтам зі ЗНОД, вважають її дуже хорошою, 33,3% оцінили її як хорошу, 38,1% — як задовільну, а 23,8% опитаних зазначили, що вона потребує покращання.

Більшість лікарів (89,0%) відчують необхідність та бажання отримувати знання з питань профілактики, ранньо-

го виявлення та надання медичної допомоги при ЗНОД. З-поміж джерел, які виділяють для себе лікарі, вказують такі: навчання на додипломному рівні, передатестаційні курси, курси тематичного удосконалення, спеціальні тренінги, наукові конференції, зарубіжні наукові статті/сайти, спеціальна навчальна та наукова література, спілкування з колегами, майстер-класи та семінари. Значно менше довіри у лікарів викликають інформація з соціальних мереж, поштові розсилки, засоби масової інформації, вітчизняні наукові статті/сайти.

Висновки

За результатами соціологічного опитування лікарів ЗПСМ встановлено, що 19,0% респондентів не мають кваліфікаційної категорії; в більшості випадків (52,4%) пацієнт самостійно приймає рішення, куди йому звертатися; повний зв'язок з установою, куди направлено пацієнта, отримують тільки 23,8% лікарів ЗПСМ; майже 20,0% опитаних вважають, що первинна ланка не готова виявляти хворих на ЗНОД і стільки ж вважають, що їх професійна підготовка потребує покращання. 61,9% лікарів оцінюють амбулаторно-поліклінічну допомогу пацієнтам зі ЗНОД як задовільну та таку, що потребує поліпшення. Усе вищезазначене вказує на недостатню організацію медичної допомоги хворим на ЗНОД, особливо в плані профілактичної складової та ранньої діагностики, і потребує наукового обґрунтування удосконалення організації надання медичної допомоги хворим онкологічного профілю з урахуванням регіональних особливостей.

Список використаної літератури

1. Лимар Л.В. (2019) Зміст і складові професійної компетентності сімейного лікаря: психологічний аспект. *Зб. наук. пр. «Вісник післядипломної освіти», серія «Соціальні та поведінкові науки», 8(37): 67–83. DOI: 10.32405/2522-9931-8(37)-67-83.*
2. Феєр О.В., Погоріляк Р.Ю. (2022) Особливості захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень, в тому числі органів дихання, в Україні. *Art of Medicine, 2(22): 99–103. DOI: 10.21802/artm.2022.2.22.99.*
3. Постанова Кабінету Міністрів України «Про утворення Національної служби здоров'я України» (2017) zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-%D0%BF#Text.
4. Програма медичних гарантій—2022: що включено до переліку безоплатних медичних послуг (2022) dn.gov.ua/news/programa-medichnih-garantij-2022-shcho-vklyucheno-do-pereliku-bezoplatnih-medichnih-poslug.
5. Думанський Ю.В., Северин Г.К. (2014) Модель надання онкологічної допомоги населенню на первинному рівні. *Сімейна медицина, 1(51): 154–156.*
6. Лехан В.М., Слабкий Г.О., Шевченко М.В. (2010) Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір. *Україна. Здоров'я нації, 1(13): 5–23.*
7. Митник З.М., Слабкий Г.О., Кризина Н.П. (2010) Первинна медико-санітарна допомога/сімейна медицина. Монографія. Князевич В.М. (ред.). МОЗ України, 404 с.
8. Слабкий Г.О., Лисак В.П., Яценко Ю.Б. та ін. (2010) Порядок направлення пацієнтів до закладів охорони здоров'я різних рівнів надання медичної допомоги. МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», 24 с.
9. Матюха Л.Ф., Лехан В.М., Гойда Н.Г. (2011) Порядок організації надання медичної допомоги та забезпечення маршрутів пацієнта лікарем загальної практики — сімейним лікарем при різних клінічних станах та захворюваннях: метод. рекомендації. МОЗ України, УІСД, 43 с.
10. Програма економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». Комітет з економічних реформ при Президенті України (2010) ips.ligazakon.net/document/MUS14838.



11. Закон України «Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві» (2011) www.zakon.rada.gov.ua.
12. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 23 (2022) www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm.

The results of a sociological study among general physicians regarding the organization of medical care for patients with malignant neoplasms of the respiratory organs

O.V. Feger, R.Yu. Pohorilyak

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Abstract. Malignant neoplasms of the respiratory organs (MNRO) are one of the main causes of mortality in Ukraine and throughout the world. General physicians must provide patients with prevention and, if necessary, treatment for a number of diseases, including malignancies. General physicians, in the conditions of reforming the health care system, face the task of providing preventive work, early detection

of malignant neoplasms, and organization of medical care for patients. **The purpose of the study** is to investigate the attitude of primary care physicians regarding the organization of medical care for patients with MNRO. **The materials** were the results of a sociological study among general physicians. The medical-statistical method and the structural-logical analysis method were used. **Results.** It was established that 19.0% of respondents do not have a qualification category; in most cases (52.4%) the patient makes a decision on where to go; only 23.8% of family doctors receive full communication with the institution to which the patient was referred; almost 20.0% of respondents believe that primary care is not ready to identify patients with MNRO, and the same number believe that their professional training needs improvement; 61.9% of doctors believe that outpatient care for patients with MNRO is satisfactory and need to be improved. **Conclusion.** All of the above points to the insufficient organization of medical care for patients with MNRO, especially in terms of the preventive component and early diagnosis, and requires scientific justification for improving the organization of medical care for oncological patients, taking into account regional characteristics.

Key words: malignant neoplasms, respiratory cancer, general physicians, health care organization, sociological research.

Інформація про авторів:

Фегер Ольга Василівна — аспірант кафедри громадського здоров'я і гуманітарних дисциплін медичного факультету № 2 ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. ORCID: 0000-0002-7615-9347; scholar.google.com.ua/citations?hl=uk&user=zCEI3tIAAAAJ

Погоріляк Рената Юрївна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри громадського здоров'я і гуманітарних дисциплін медичного факультету № 2 ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. ORCID: 0000-0002-7388-9969; scholar.google.com.ua/citations?user=6N8mG8oAAAAJ&hl=uk&oi=ao

Адреса для кореспонденції:

Фегер Ольга Василівна
88000, Ужгород, пл. Народна, 3
E-mail: olga.feger@uzhnu.edu.ua

Information about the authors:

Feger Olga V. — graduate student of the Department of Public Health and Humanitarian Disciplines of the Medical Faculty № 2 of the Uzhgorod National University, Uzhhorod, Ukraine. ORCID: 0000-0002-7615-9347; scholar.google.com.ua/citations?hl=uk&user=zCEI3tIAAAAJ

Pohorilyak Renata Yu. — Doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Public Health and Humanitarian Disciplines of the Medical Faculty № 2 of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. ORCID: 0000-0002-7388-9969; scholar.google.com.ua/citations?user=6N8mG8oAAAAJ&hl=uk&oi=ao

Address for correspondence:

Olga Feger
88000, Uzhhorod, Narodna sq., 3
E-mail: olga.feger@uzhnu.edu.ua

Надійшла до редакції/Received: 29.01.2023

Прийнято до друку/Accepted: 31.01.2023

Current issues of healthy lifestyle prevention: past and present

N.I. Korylchuk, S.S. Riabocon, B.O. Migenko

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Abstract. *The purpose* was to study the views evolution concerning the healthy lifestyle principles formation. *The object:* factors that contribute to a healthy lifestyle and longevity. *The subject of the study:* the study of ideas about a healthy lifestyle — today and in the past. *Research methods:* theoretical (system analysis, generalization, system approach), bibliographic (relevant articles were searched in the Scopus and UpToDate databases, relevant articles for 2018–2022 were selected and processed by the title and abstracts, 15 scientific works were presented in this study). *Results.* It was evaluated that a healthy diet, the consumption of alcohol in small doses, the absence of passive and active smoking, a normal body mass index, moderate regular physical activity, timely vaccination, sufficient quality sleep, sufficient daily mental activity definitely contribute to the extension of the life expectancy and its qualities improvement. It was concluded that together with the society's development, views regarding the principles of a healthy lifestyle partially changed, however, eating high-quality food and moderate sports were always relevant. Today, many approaches have been developed to ensure a qualitative healthy life. A significant number of types and examples of healthy nutrition are described, it is proven that a qualitative sleep increases the immunity and helps in the fight against numerous diseases, as well as the absence of bad habits and control over a normal body mass significantly reduce the risk of diseases.

Key words: longevity, healthy nutrition, quality life.

Introduction

Nowadays people have a unique opportunity to live a hundred years or more. To do this, there is a need to carefully monitor the health, to observe medical recommendations and rules of a healthy lifestyle.

There is a great amount of information about a healthy lifestyle. Its components are considered to be good quality nutritious food, absence of bad habits, maintaining a normal body mass index, moderate regular physical activity, timely immunizations, sufficient qualitative sleep, and daily mental activity. However, there are still discussions about the optimal type of diet; it has not been definitively established what amount of alcohol can be considered safe and whether it exists at all; various myths about vaccination, its harm, and negative impact on human health are widespread in society.

Today, no one is surprised by the qualitative medicine, by its availability. Almost everyone considers it the norm to observe personal hygiene, regular walks in the fresh air, and the absence of bad habits. However, this has not always been the case, which is why the purpose of this study was to examine the evolution of views on the formation of the principles of a healthy lifestyle.

Objects and methods of research

Factors contributing to a healthy lifestyle and longevity were chosen as the object of research.

The subject of the research was the idea of a healthy lifestyle: today and in the past.

Research methods: theoretical methods (system analysis, generalization, and systematic approach were applied); bibliographic method (search for relevant articles in Scopus and UpToDate databases, selected and processed relevant articles for 2018–2022 by title and abstracts, 15 of which are presented in this study).

Results and discussion

The study evaluated that the main factors that contribute to the quality and long life are healthy food, a consumption of a small amount of alcohol (for women 5–15 g/day, for men 5–30 g/day) [1], an absence of bad habits, a normal body mass index, a timely vaccination, a regular physical activity (more than 30 min/day), a healthy sleep and an active mental activity.

It has been proven [2] that the regular consumption of the right amount of nutrients has a positive effect on health and contributes to the prevention of the most common diseases. It is recommended to limit the intake of saturated fats, salt, and sugar in the daily diet, and to increase the amount of fresh fruit and vegetables. Among the considerable variety of dietary patterns, the following are considered the most useful: the Mediterranean diet, dietary approaches against hypertension, and the Nordic diet [3], which are based on whole-grain products, cereals, vegetables and fruit, nuts, seafood and unprocessed meat (a certain proportion) (Table).

It is visible that these views on nutrition were formed relatively recently. Several centuries ago, members of the wealthy populace mostly consumed meat, seafood, sweets, and foods rich in fructose. However, they consumed these healthy foods in excessive amounts and not in a balanced way. It often leads to the gout development, which significantly spoils the life quality.

Even Hippocrates mentioned that by performing moderate loads on all parts of the body, a person will be healthy and will age more slowly; however, with inactivity, the entire body will weaken and be prone to various diseases [4]. To date, it has been proven [5] that physical activity prevents and significantly alleviates the course and improves the prognosis of a significant number of serious diseases (type 2 diabetes, stroke, rheumatoid arthritis, obesity, metabolic syndrome, hypertension, coronary heart disease, cancer, depression, cognitive dysfunction). It has been found that physically active older people have significantly better physical and cog-

**Table** Beneficial food models (authors' development)

	Mediterranean type of food	Dietary type of diet against hypertension	Nordic type of food
Fruit consumption	1–2 servings per day	4–5 servings per day	About 200–250 g/day
Vegetable consumption	2 or more servings daily	4–5 servings per day	About 200–250 g/day
Wholemeal products consumption	2 servings daily	7–8 servings per day	5 slices of bread per day; pasta 3 products per week
Dairy products	Low-fat foods 2 servings daily	Low-fat foods 2–3 servings per day	Dairy products with low-fat content
Seeds, nuts, and beans consumption	Seeds and nuts 1 to 2 servings per day; Beans more than 2 servings per week	4–5 servings per day	Mostly almonds 10–20 g/day
Meat products	Red meat 1–2 servings per week; white meat 2 or more servings per week	Low-fat varieties 1 serving per day	Red meat less than 500 g/week; Poultry less than 300 g/week
Seafood consumption	2 or more servings per week	Low-fat varieties 1 serving per day	3–5 servings per week
Unsaturated fats, oils	1–2 servings per day	2–3 servings per day	1–2 servings per day
Sweets must be consumed	Less than 2 servings per week	Less than 5 servings per week	2 or less times a week
Alcohol consumption	Wine in moderation	In moderate amounts	In moderate amounts
Other products	Eggs 2–3 servings per week	Total salt less than 2300 mg/day	Eggs 1–2 times a week; potatoes 100–150 g/day

nitive development, such individuals are more mobile and have significantly lower risk of falls, fractures and depression. After a physical activity, people usually experience less stress and negative emotions, noting improved well-being [7].

The benefits of healthy sleep have been known for a long time. A qualitative sleep promotes immunity, improves concentration and memory. It has been noted that patients with arterial hypertension who followed a sleep schedule had a decreased risk of developing type 2 diabetes [8]. At the same time, the lack of adequate night's rest leads to a deterioration of the general condition, accompanied with marked apathy, mood disorders. Studies indicate that chronic sleep disorders increase the risk of new and recurrent depression in adolescents and adults [9]. Also, scientists hypothesized that cognitive disorders in elderly patients may be a manifestation of neuroendocrine disorders due to a failure of biorhythms [10]. Consequently, the sleep regimen compliance is an integral component of a healthy lifestyle and disease prevention.

For many centuries, the development of medicine was considerably hampered by the Church, and mankind suffered terrible epidemics without vaccines and medicines. There was virtually no concept of personal hygiene, most people could not afford good nutrition, walks in the fresh air were not popular, the streets were drowning in filth — all this led to a weakening of human immunity and the rapid spread of infectious diseases.

The situation improved relatively recently with the discovering of the first antibiotic and the beginning of vaccine development [11, 12]. In the 18th century, the smallpox vaccine was invented. Initially it led to considerable resistance among the population and especially among religious communities, but subsequently contributed to a significant decrease in the incidence of the disease and a better prognosis for the disease. Since then, a large number of vaccines have been developed, bringing the most deadly infectious diseases under human control. Today, with the COVID-19 pandemic, scientists have created new, effective vaccines to quickly overcome the disease. Therefore, the question has arisen of providing a robust pharmacovigilance system to minimize the side effects associated with vaccination and to ensure patient confidence [13].

Conclusion

It has been revealed that views on a healthy lifestyle are partially different in the past and today. During the Middle Ages, there was practically no concept of personal hygiene, little was known about the benefits of clean air and sunlight, the quality of nutrition was poor, especially among the poor population. A few centuries ago, there was no access to quality medicine and treatment, which led to the spread of terrible long-term epidemics. Nowadays, many approaches have been developed to ensure quality long-term life. They include models of healthy eating (Mediterranean diet, dietary approaches against hypertension, and the Nordic diet), vaccinations against severe infectious diseases have been developed and implemented; qualitative sleep has been proven to boost immunity and help fight many diseases, and the absence of bad habits as well as the control of normal body mass index significantly reduce the risk of disease.

References

- Li Y., Schoufour J., Wang D.D. et al. (2020) Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*, 368: l6669. DOI: 10.1136/bmj.l6669.
- Bonofiglio D. (2022) Mediterranean Diet and Physical Activity as Healthy Lifestyles for Human Health. *Nutrients*, 14(12): 2514. DOI: 10.3390/nu14122514.
- Rinninella E., Cintoni M., Raoul P. et al. (2019) Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*, 11(10): 2393. DOI: 10.3390/nu11102393.
- Rueggsegger G.N., Booth F.W. (2018) Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 8(7): a029694. DOI: 10.1101/cshperspect.a029694.
- Sun C., Li K., Xu H. et al. (2021) Association of healthy lifestyle score with all-cause mortality and life expectancy: a city-wide prospective cohort study of cancer survivors. *BMC Med.*, 19(1): 158. DOI: 10.1186/s12916-021-02024-2.
- Bangsbo J., Blackwell J., Boraxbekk C. et al. (2019) Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing. *Br. J. Sports Med.*, 53(14): 856–858. DOI: 10.1136/bjsports-2018-100451.
- Schultchen D., Reichenberger J., Mittl T. et al. (2019) Bidirectional relationship of stress and affect with physical activity and healthy eating. *Br. J. Health Psychol.*, 24(2): 315–333. DOI: 10.1111/bjhp.12355.
- Manger S. (2019) Lifestyle interventions for mental health. *AJGP*, 48(10). DOI: 10.31128/AJGP-06-19-4964.
- Cruz T., García L., Álvarez M.A., Manzanero A.L. (2022) Sleep quality and memory function in healthy ageing. *Neurologia (Engl. Ed.)*, 37(1): 31–37. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.10.024.

10. Song Z., Yang R., Wang W. et al. (2021) Association of healthy lifestyle including a healthy sleep pattern with incident type 2 diabetes mellitus among individuals with hypertension. *Cardiovasc. Diabetol.*, 20(1): 239. DOI: 10.1186/s12933-021-01434-z.
11. Alduina R. (2020) Antibiotics and Environment. *Antibiotics (Basel)*, 9(4): 202. DOI: 10.3390/antibiotics9040202.
12. Rauch S., Jasny E., Schmidt K., Petsch B. (2018) New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front. Immunol.*, 9: 1963. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01963.
13. Ostaschenko T.M., Kozak N.D., Kozak D.O. (2021) Coordination aspects of pharmaceutical surveillance system adjustment in terms of the global COVID-19 pandemic. *Ukr. J. Military Med.*, 4(2): 161–165.

Актуальні проблеми профілактики здорового способу життя: минуле та сьогодення

Н.І. Корильчук, С.С. Рябоконе, Б.О. Мігенко

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

Анотація. *Мета:* вивчити еволюцію поглядів щодо формування принципів здорового способу життя. *Об'єкт:* фактори, що сприяють здоровому способу життя та довголіттю. *Предмет*

Information about the authors:

Korylchuk Neonila I. — PhD, Associate Professor, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Therapy and Family Medicine, Ternopil, Ukraine. orcid.org/0000-0002-1055-9292

Riabocon Svitlana S. — PhD, Associate Professor, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Therapy and Family Medicine, Ternopil, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4413-0582

Migenko Bogdan O. — PhD, Associate Professor, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Therapy and Family Medicine, Ternopil, Ukraine. orcid.org/0000-0003-2192-7238

Address for correspondence:

Neonila Korylchuk
46001, Ternopil, Maidan Voli, 1
E-mail: korylchuk@tdmu.edu.ua

дослідження: вивчення уявлень про здоровий спосіб життя сьогодні і в минулому. **Методи дослідження:** теоретичні (системний аналіз, узагальнення, системний підхід), бібліографічний (здійснено пошук релевантних статей у базах даних Scopus та UpToDate, відібрано та опрацьовано за назвою та анотаціями релевантні статті за період 2018–2022 рр., у даному дослідженні представлено 15 наукових праць). **Результати.** У ході дослідження встановлено, що здорове харчування, споживання алкоголю в низьких дозах, відсутність пасивного та активного тютюнопаління, нормальний індекс маси тіла, помірна регулярна фізична активність, своєчасна вакцинація, достатній якісний сон, достатня повсякденна розумова діяльність безперечно сприяють подовженню тривалості життя та покращанню його якості. Зроблено висновок, що разом із розвитком суспільства частково змінювалися погляди на принципи здорового способу життя, однак повноцінне харчування та помірні заняття спортом завжди були актуальними. Сьогодні розроблено багато підходів для забезпечення якісного здорового життя. Описано значну кількість видів і прикладів здорового харчування, доведено, що якісний сон підвищує імунітет і допомагає в боротьбі з численними захворюваннями, а також відсутність шкідливих звичок і контроль нормальної маси тіла значно знижують ризик розвитку захворювань.

Ключові слова: довголіття, здорове харчування, якісне життя.

Інформація про авторів:

Корильчук Неоніла Іванівна — доктор філософії, доцент кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. orcid.org/0000-0002-1055-9292

Рябоконе Світлана Сергіївна — доктор філософії, доцент кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. orcid.org/0000-0002-4413-0582

Мігенко Богдан Олександрович — доктор філософії, доцент кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна. orcid.org/0000-0003-2192-7238

Адреса для кореспонденції:

Корильчук Неоніла Іванівна
46001, Тернопіль, Майдан Волі, 1
E-mail: korylchuk@tdmu.edu.ua

Надійшла до редакції/Received: 10.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 17.02.2023

Паранеопластичні неврологічні синдроми: огляд літератури та клінічний випадок мультифокальної краніальної нейропатії паранеопластичного генезу

М.М. Прокопів¹, А.В. Циганій¹, М.А. Серкова², О.О. Заріцький³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 7», Київ, Україна

Анотація. Проведено аналіз наукової літератури з використанням Інтернет-мережі, MEDLINE, PubMed, Medscape стосовно паранеопластичного неврологічного синдрому, акцентовано увагу на клінічних проявах класичних та атипичних його форм. Відмічено рекомендації Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies) щодо скринінгу пухлин при паранеопластичному неврологічному синдромі. Наведено клінічний випадок мультифокальної нейропатії черепних нервів як прояв паранеопластичного синдрому. Детально описано перебіг захворювання, клінічні симптоми, діагностичні заходи та лікувальну тактику. Показана необхідність у своєчасному проведенні детального обстеження і своєчасного початку лікування хворих у разі виникнення нейропатії черепних нервів невідомого генезу.

Ключові слова: мультифокальна нейропатія, черепні нерви, паранеопластичний неврологічний синдром.

Вступ

Паранеопластичні неврологічні синдроми (ПНС) зазвичай відмічаються у хворих на злоякісні пухлини і майже завжди передують їх діагностиці. Вважають, що причиною більшості ПНС є імунна відповідь на нейрональні білки, що експресуються пухлиною [1]. Недавні дослідження виявили антитіла проти клітинної поверхні або синаптичних білків, які, ймовірно, беруть безпосередню участь у розвитку лімбічного та інших типів енцефаліту. Найбільш яскравим прикладом є енцефаліт, пов'язаний з антитілами проти субодиноці NR1 глутаматного рецептора N-метил-D-аспартату [2]. На відміну від ПНС, пов'язаного з онкопептидами, енцефаліт, асоційований з антитілами проти клітинної поверхні нейронів або синаптичних антигенів, зазвичай реагує на імунотерапію.

Загальний огляд класичного ПНС

На сьогодні не існує специфічних неврологічних ознак будь-якого неврологічного синдрому, який можна було б клінічно визначати як паранеопластичний синдром. Однак усе ж таки деякі неврологічні синдроми визначені як «класичні» ПНС, їх асоціюють з раком легень, молочної залози, яєчника, лімфомою, навіть якщо онкопептидні антитіла є негативними. До «класичних» ПНС належать [3]:

- енцефаломієліт;
- лімбічний енцефаліт;
- підгостра дегенерація мозочка;
- опсоклонус–міоклонус;
- сенсорна нейронопатія;
- хронічна шлунково-кишкова псевдообструкція;
- міастенічний синдром Ламберта — Ітона (Lambert-Eaton myasthenic syndrome — LEMS);
- дерматоміозит.

Частота окремих ПНС нещодавно проаналізована консорціумом PNS Euronetwork, який включає 20 європейських центрів. Впродовж 2000–2008 рр. консорціум зібрав 979 пацієнтів із ПНС. Дослідження підтвердило значну поширеність «класичного» ПНС, хоча рутинні дослідження онкопептидних антитіл також ідентифікували інші синдроми як паранеопластичні. Загалом у 78% пацієнтів розвився «класичний» ПНС, де найпоширенішими були паранеопластична дегенерація мозочка (paraneoplastic cerebellar degeneration — PCD), сенсорна мононейропатія та лімбічний енцефаліт. LEMS і дерматоміозит, ймовірно, були недостатньо представлені, оскільки центри консорціуму частіше повідомляли про випадки онкопептидних антитіл [4]. Більшість ПНС, асоційованих із онкопептидними антитілами, зазвичай мають підгострий, агресивний клінічний перебіг, а потім стабілізуються. Рідше у пацієнтів може розвинути першорядний варіант ПНС, який клінічно відрізняється від першого. Дослідження того ж консорціуму виявило 8 пацієнтів, у яких розвинулося два різних ПНС з часовим інтервалом між ними у 15 міс. Так, у 6 пацієнтів у першому випадку ПНС відмічали дрібноклітинний рак легень (small cell lung cancer — SCLC) й антитіла до Hu або CV2/CRMP-5. Поява другого ПНС у 4 пацієнтів була пов'язана з рецидивом уже наявного раку, в той час як у одного пацієнта виявили злоякісну пухлину нової локалізації [5].

Донедавна не проводили досліджень з достатнім рівнем доказів, які б свідчили про найкращі скринінгові тести для виявлення пухлини при ПНС. Щоб відповісти на це запитання, спеціальна група Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies — EFNS) нещодавно розробила низку правил передової практики щодо скринінгу пухлин при ПНС [6]. Комісія рекомендувала використовувати комп'ютерну томографію (КТ) для виявлення пухлин

грудної або черевної порожнини, мамографію для виявлення раку молочної залози та ультразвукове дослідження для виявлення тератом яєчника або пухлин яєчка у чоловіків.

Класичні паранеопластичні синдроми

Термін «класичний паранеопластичний синдром» застосовують до тих неврологічних синдромів, які часто асоціюються зі злоякісною пухлиною. Діагноз «класичного синдрому» повинен спонукати до дослідження прихованої пухлини незалежно від статусу антитіл. Обговорення того, які тести слід проводити для діагностики ймовірно прихованої пухлини або як часто слід повторювати тест, виходить за рамки цього дослідження [7]. Однак якщо під час дослідження буде виявлено пухлину, яка не є тією, яка зазвичай асоціюється з синдромом, комісія рекомендує продовжувати пошук іншої, більш типової пухлини. Якщо ПНС і «незвичайна» пухлина пов'язані з онконевральними антитілами, слід спробувати показати, що антиген також експресується в пухлині [8]. Комісія визначила кілька класичних синдромів за надійними критеріями, про які зазначено раніше. До них включали опсоклонус–міоклонус, LEMS та дерматоміозит. Для інших класичних паранеопластичних синдромів діагностичні критерії чітко не визначені або не використовувалися широко. Разом з тим, враховуючи попередні зусилля в цій сфері, запропоновані наступні критерії [1, 9] (таблиця):

Таблиця Оцінка наявності ПНС

Показник	Бали
Клінічний рівень	
Фенотипи високого ризику	3
Фенотипи середнього ризику	2
Визначений фенотип епідеміологічно не пов'язаний з раком	0
Лабораторний рівень	
Антитіла високого ризику (>70% раку)	3
Антитіла середнього ризику (30–70%)	2
Антитіла з низьким ризиком (<30%) або негативні	0
Пухлина	
Виявлена, відповідає фенотипу та (за наявності) антитілам або не відповідає, але демонструється експресія антигену	4
Не виявлена (або не відповідає фенотипу), спостереження протягом <2 років	1
Не виявлена, подальше спостереження протягом ≥2 років	0
Діагностичний рівень	
Достовірно — ≥8 балів	
Ймовірно — 6–7 балів	
Можливо — 4–5 балів	
Не ПНС — ≤3 балів	

Енцефаломієліт

R.A. Henson та співавтори (1982) ввели термін «енцефаломієліт з карциномою» для визначення пацієнтів зі злоякісною пухлиною, у яких розвинулася клінічна дисфункція різних відділів центральної нервової системи. Результати подальших досліджень свідчать, що у цих пацієнтів також може відмічатися ураження периферичних нервів або мієнтеріального сплетення. Це дає змогу стверджувати, що термін «енцефаломієліт» не включає весь патологічний спектр синдрому [10]. Хоча терміни «енцефаломієлоневрит» або «енцефаломієлонеуропатія»

запропоновані пізніше, їх не використовували рутинно. Іншим обмеженням терміна «енцефаломієліт» є те, що він не дає інформації про основну клінічну картину пацієнта. Комісія рекомендувала використовувати термін «енцефаломієліт» для опису пацієнтів із відповідними клінічними порушеннями на багатьох рівнях нервової системи, включаючи дорсальні корінцеві ганглії або мієнтеріальне сплетення. Навіть у цій ситуації, за можливості, слід забезпечити ідентифікацію основної неврологічної дисфункції. Терміну «енцефаломієліт» слід уникати, якщо є виражені ознаки ураження лише одного рівня нервової системи. У таких пацієнтів розлад слід описувати відповідно до вогнищцевого синдрому, який найкраще відображає наявні клінічні ознаки та симптоми (наприклад енцефаліт стовбура головного мозку).

Основні клінічні синдроми, що спостерігають при енцефаломієліті

Лімбічний енцефаліт

На лімбічний енцефаліт клінічно вказують підгострий початок захворювання (від кількох днів до 12 тиж), ознаки ураження лімбічної системи (судоми, короткочасна втрата пам'яті, сплутаність свідомості та психіатричні розлади) [11]. Точний діагноз також повинен включати не лише нейропатологічні, а й нейрорадіологічні дані (магнітно-резонансна томографія (МРТ), однофотонна емісійна КТ, позитронно-емісійна томографія) ураження лімбічної системи. Докази запалення спинномозкової рідини виявляють у 80% випадків лімбічного енцефаліту, і їх можна використовувати для підтвердження клінічного діагнозу [12]. Наявність високих рівнів антитіл до потенціалзалежних калієвих каналів зазвичай може свідчити про діагноз ідіопатичного лімбічного енцефаліту, однак ці антитіла також виявляли у кількох пацієнтів із енцефалітом паранеопластичного походження, тому тест не слід використовувати для виключення паранеопластичної причини лімбічного енцефаліту [13].

Підгостра дегенерація мозочка

Для визначення «класичного» мозочкового синдрому необхідні наступні критерії: розвиток тяжкого мозочкового синдрому протягом <12 тиж без МРТ-доказів атрофії мозочка, крім тих, що очікуються відповідно до віку пацієнта [1, 9]. Ступінь тяжкості мозочкового синдрому повинен бути оцінений за шкалою Ренкіна і становити не менше 3 балів (симптоми значно заважають способу життя або перешкоджають повному самостійному існуванню пацієнта). Переважно ізольована атаксія ходи може виявлятися на I стадії синдрому, але для підгострої дегенерації мозочка необхідні клінічні ознаки дисфункції стовбура та півкуль мозочка. Разом з тим нерідкісними є ознаки залучення в процес структур поза межами мозочка, що не виключає діагнозу. Співпадіння з LEMS або позитивними антитілами VGCC типу P/Q, наявними у близько 40% пацієнтів із PCD та раком легені, додатково підтверджує паранеопластичне походження мозочкового синдрому [14].

Сенсорна нейронопатія

Термін «нейронопатія» введений для опису неврологічного синдрому, що характеризується первинним ураженням тіла нейрона. Діагноз класичної сенсорної нейронопатії слід розглядати за наявності всіх наступ-

них критеріїв: підгострий початок з виникненням інвалідації до 3 балів за шкалою Ренкіна на 12-й тиждень захворювання; початок з оніміння та болю; виражена асиметрія симптомів у дебюті; залучення верхніх кінцівок; втрата пропріоцептивної чутливості в уражених ділянках; зміни при електрофізіологічних дослідженнях, які показують помітне, але не обмежене, залучення сенсорних волокон з відсутніми сенсорними нервовими потенціалами дії принаймні в одному з досліджуваних нервів [15, 16].

Паранеопластична сенсорна нейронопатія не завжди є ізолюваним синдромом, і клінічне неврологічне чи параклінічне обстеження може продемонструвати легке ураження рухових нервів, периферичної вегетативної нервової системи або інших ділянок головного мозку (енцефаломієліт) [8, 17]. Однак комісія вважає за доцільне за наявності вищезазначених критеріїв переважного ураження периферичної сенсорної системи все ж використовувати діагноз «класичної» сенсорної нейронопатії.

Разом з тим відмічено, що у деяких пацієнтів типові для сенсорної нейронопатії чутливі розлади можуть поєднуватися з моторною слабкістю, яка спричинена залученням у процес мотонейронів переднього рогу спинного мозку або периферичних нервів [18–20]. Ці синдроми зазвичай виникають у зв'язку з SCLC і позитивними анти-Hu або CV2-антитілами. У цьому випадку якщо клінічне або електрофізіологічне обстеження передбачає залучення у процес дорсальних гангліїв, комісія рекомендує використовувати термін «сенсорна нейронопатія з моторним залученням», а не «сенсомоторна нейропатія», яка передбачає обмежене первинне пошкодження периферичних нервів.

Проведений нами аналіз літератури показав, що в наукових статтях рідко описують випадки ураження паранеопластичним синдромом периферичних нервів. Так, А.С. Martin та співавтори (2006) описують випадок хворого з мультиплексним паранеопластичним мононевритом при недрібноклітинній карциномі легені [21]. У 2008 р. описаний випадок хворої із стероїдчутливою паранеопластичною демієлінізуючою нейропатією та мієлопатією, асоційованою з карциномою молочної залози [22]. У 2011 р. описаний незвичайний випадок множинної гіпертрофії нервів, спричиненої паранеопластичним синдромом, що призвело до множинних мононейропатій [23].

Клінічний випадок

Пацієнтка К., 56 років. Не працює.

Звернулася на консультативний прийом до КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» зі скаргами на двоїння у очах, порушення мови, поперхування при ковтанні.

Захворіла 3 міс тому, коли раптово виникло двоїння у очах. Тривалий час хворіє на артеріальну гіпертензію, системно приймає антигіпертензивні препарати. Інші хвороби, шкідливі звички та інтоксикації заперечує. Напередодні нічим не хворіла, почувалася здоровою.

Відразу після виникнення вищезазначених скарг звернулася до лікаря поліклініки за місцем проживання. Діагностовано нейропатію правого відвідного нерва. Проведено курс амбулаторного лікування в умовах денного стаціонару з застосуванням вітамінів групи В, антихолінергічних, судинних, антиоксидантних препаратів. Покращення стану не відмічено.

Через 1 міс з'явилося порушення мови та затруднення при ковтанні, у зв'язку з чим ургентно направлена на госпіталізацію до неврологічного відділення з підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу. Згідно виписки з історії хвороби, на момент поступлення у хворої виявлено ознаки ураження правого відвідного нерва та правобічний бульбарний синдром. Провідникових чутливих, рухових та координаторних розладів не виявлено.

МРТ головного мозку (24.08.2022 р.): МРТ-ознаки початкових проявів судинної енцефалопатії. Підозріла вогнищева ділянка у лівій половині гіпофіза, вірогідно обумовлена мікроаденомою. На момент обстеження даних на користь гострого порушення мозкового кровообігу не визначено.

Загальний та біохімічний аналізи крові (глюкоза, креатинін, білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гама-глутамілтранспептидаза, загальний білок, холестерин, коагулограма, електроліти крові), загальний аналіз сечі (24.08.2022 р.): при нормальних показниках червоної крові відмічено помірний тромбоцитоз (420 тис./мм³), підвищену швидкість осідання еритроцитів (25 ммоль/л), гіперхолестеринемію (8,1 ммоль/л), решта показників в межах норми.

Електрокардіографія (24.08.2022 р.): ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень 80 уд./хв, електрична вісь серця відхилена вліво, ознаки незначних дифузних змін міокарда метаболічного характеру, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка.

Діагностична пункція субарахноїдального простору (30.08.2022 р.): росту мікрофлори не виявлено, ліквор безбарвний, прозорий; цитоз — 3 клітини на 1 мкл; еритроцити — 42 клітини на 1 мкл, незмінені; глюкоза — 3,6 ммоль/л; білок — 0,33 г/л; хлориди — 122 ммоль/л. Полімеразна ланцюгова реакція ліквору (30.08.2022 р.): герпес HSV1/2 без типування — негативний, герпес 6, 7 та 8 типів — негативний, цитомегаловірус — негативний, *Toxoplasma gondii* — негативний, Епштейн — Барр — негативний, *Borelia burgofendi* — негативний.

Полімеразна ланцюгова реакція на виявлення РНК SARS-CoV-2 (25.08.2022 р.): не виявлено.

Аналіз на ВІЛ-інфекцію (31.08.2022 р.): антитіла до ВІЛ 1/2 не виявлено.

Встановлено діагноз: «Ідіопатична мультифокальна краніальна нейропатія (ураження відвідного, язикоглоткового і під'язикового нервів), ймовірно паранеопластичного генезу (аденома гіпофіза). Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня, ризик 3 (високий). Гіпертензивне серце. Серцева недостатність 0 стадії. Правобічний вузловий зоб. TI-RADS-3. Еутиреоз».

Виписана без суб'єктивних та об'єктивних змін стану.

На момент звернення до КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» загальний стан пацієнтки ближче до задовільного. Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Набряки відсутні. Артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень 70 уд./хв, пульс ритмічний. Частота дихання 15/хв. Температура тіла 36,6 °С. Серцеві тони дещо приглушені, серцева діяльність ритмічна. Аускультативно над легенями дихання везикулярне, хрипи відсутні. Живіт м'який, симетричний, безболісний при пальпації, бере участь в акті дихання, перистальтика вислуховується. Печінка по краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з двох боків. Фізіологічні відправлення в нормі.

Неврологічний статус. У свідомості (15 балів за шкалою коми Глазго), доступна продуктивному контакту, інструкції виконує правильно. Менінгеальні знаки відсутні. Ширина очних щілин $D \leq S$, зіниці рівномірні, фотореакції збережені. У стані спокою езотропія правого ока з обмеженням його рухів до зовні, диплопія при погляді вправо. Ністагму немає. Порушення функції трійчастого нерва немає. Обличчя симетричне у стані спокою та при мимічних рухах. Голос не змінений. Парез м'якого піднебіння справа з відсутніми глотковим та піднебінним рефлексами з цього боку. Легка дизартрія. При висуванні язика з рота девіація його вправо, атрофія м'язів язика праворуч без фібрилярних чи фасцикулярних посмикувань. Наявний симптом Марінеску — Радовичі з двох боків. Об'єм активних рухів у кінцівках не порушений. Сила в кінцівках достатня, тонус м'язів та рефлекси не змінені. Чутливих та координаторних порушень немає.

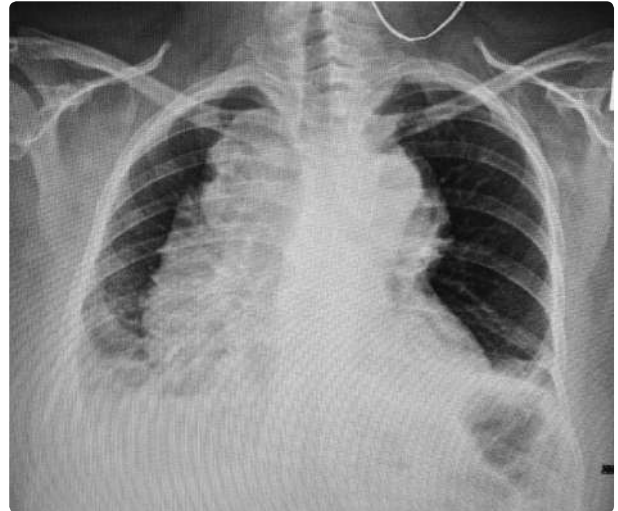
Таким чином, у неврологічному статусі виявлено симптоматику множинного ураження черепних нервів праворуч, а саме VI, IX, X та XII пар. Зазначимо, що хвора не відмічала змін у своєму стані впродовж останнього місяця. У неврологічному статусі (порівняно з попереднім оглядом невролога) виникла атрофія м'язів правої половини язика.

Проконсультована нейрохірургом, встановлено діагноз «Мікроаденома гіпофіза».

Однак виникнення зазначених клінічних розладів у пацієнтки жодним чином не можна пов'язати з цією патологією. Тому були всі підстави продовжити пошук новоутворення іншої локалізації з метою підтвердження паранеопластичного генезу даного мультифокального ураження черепних нервів. Передбачалося ураження легень чи молочної залози, а також органів малого таза. Заплановано проведення КТ органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору, таза з внутрішньовенним контрастуванням, а також аналіз на антитіла до Hu і електронейроміографію.

КТ (28.09.2022 р.): неопластичний процес з наявністю багатовузлового васкуляризованого утворення в середостінні (із залученням верхньої порожнистої вени з порушенням кровотоку в ній, а також дуги аорти, плечоголового стовбура, правої верхньої легеневої артерії); вогнищеві зміни у правій молочній залозі (призначено консультацію мамолога); внутрішньогрудної, правобічної пахової та пахової лімфаденопатії. Можлива первинна локалізація процесу в правій молочній залозі або наявність синхронного процесу (у молочній залозі та середостінні) або вищезазначені зміни зумовлені лімфопроліферативним захворюванням. Набрякові зміни в м'яких тканинах пахової ділянки. Двобічний гідроторакс, більше виражений справа. Компресійні та гіпостатичні зміни в легенях, можливо в поєднанні з елементами запалення. Мінімальний гідроперикард. Для уточнення вогнищевих змін у щитоподібній залозі рекомендовано проведення ультразвукового дослідження. Дифузні зміни печінки. Вогнищева жирова інфільтрація в квадратній частці печінки. Стан після холецистектомії. Додаткова часточка селезінки. Дифузні зміни підшлункової залози. Доліхосигма. Дивертикулез низхідного та сигмоподібного відділів ободової кишки. Ентероколіт. Парапельвікальні кісти лівої нирки. При необхідності для уточнення структури матки та її придатків рекомендовано проведення ультразвукового дослідження. Результати КТ органів грудної клітки — на [рисунку](#).

Рисунок КТ органів грудної клітки пацієнтки К.



Направлена на консультацію до Національного інституту раку, де підтверджено наявність пухлини правої молочної залози та середостіння та призначено хіміотерапію. Після сеансів лікування відмічено зменшення розміру пухлини, однак неврологічний дефіцит утримувався.

Висновок

Мультифокальне (множинне) ураження черепних нервів може мати різні причини. Проводячи пошук етіологічного чинника, слід пам'ятати про можливе паранеопластичне походження захворювання і проводити скрупульозну діагностичну тактику. Вірогідно, ефективність лікування залежить від раннього виявлення пухлини і своєчасного початку лікування.

Список використаної літератури

1. Graus F, Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 75(8): 1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447.
2. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.*, 10(1): 63–74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
3. Graus F., Dalmau J. (2012) Paraneoplastic neurological syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 25(6): 795–801. doi: 10.1097/WCO.0b013e328359da15.
4. Giometto B., Grisold W., Vitaliani R. et al.; PNS Euronetwork (2010) Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch. Neurol.*, 67(3): 330–335. doi: 10.1001/archneurol.2009.341.
5. Ducray F., Graus F., Vighiani M.C. et al. (2010) Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 81(8): 937–939. doi: 10.1136/jnnp.2009.190199.
6. Titulaer M.J., Sofiotti R., Dalmau J. et al.; European Federation of Neurological Societies (2011) Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.*, 18(1): 19–e3. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x.
7. Posner J.B. (1995) Neurologic complications of cancer. Philadelphia, FA Davis Company, 353–384. doi.org/10.1002/ana.410390226.
8. Graus F., Keime-Guibert F., Reñé R. et al. (2001) Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*, 124: 1138–1148. DOI: 10.1093/brain/124.6.1138.
9. Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S. et al. (2021) Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 8(4): e1014. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014.
10. Henson R.A., Ulrich H. (1982) Part III. Paraneoplastic disorders. In: Henson R.A., Ulrich H., (Eds.) *Cancer and the nervous system*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 311–451.

11. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. (2000) Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, 123 (Pt 7): 1481–1494. doi: 10.1093/brain/123.7.1481.
12. Vincent A., Buckley C., Schott J.M. et al. (2004) Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 127(Pt 3): 701–712. doi: 10.1093/brain/awh077.
13. Pozo-Rosich P., Clover L., Saiz A. et al. (2003) Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann. Neurol.*, 54: 530–533. DOI: 10.1002/ana.10713.
14. Mason W.P., Graus F., Lang B. et al. (1997) Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*, 120: 1279–1300. doi: 10.1093/brain/120.8.1279.
15. Horwich M.S., Cho L., Porro R.S. et al. (1977) Subacute sensory neuropathy: a remote effect of carcinoma. *Ann. Neurol.*, 2: 7–19.
16. Chalk C.H., Windebank A.J., Kimmel D.W. et al. (1992) The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuronopathy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 19: 346–351.
17. Binks S., Uy C., Honnorat J. et al. (2022) Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract. Neurol.*, 22: 19–31. doi: 10.1136/practneurol-2021-003073.
18. Graus F., Elkon K.B., Lloberes P. et al. (1987) Neuronal antinuclear antibody (anti-Hu) in paraneoplastic encephalomyelitis simulating acute polyneuritis. *Acta Neurol. Scand.*, 75(4): 249–252. doi: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb07928.x.
19. Antoine J.C., Mosnier J.F., Honnorat J. et al. (1998) Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case. *Muscle Nerve*, 21: 850–857.
20. Camdessanché J.P., Antoine J.C., Honnorat J. et al. (2002) Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain*, 125: 166–175. doi: 10.1093/brain/awf006.
21. Martin A.C., Friedlander M., Kiernan M.C. (2006) Paraneoplastic mononeuritis multiplex in non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Neurosci.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2005.06.006>.
22. Rajabally Y.A., Qaddoura B., Abbott R.J. (2008) Steroid-responsive paraneoplastic demyelinating neuropathy and myelopathy associated with breast carcinoma. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.*, DOI: 10.1097/CND.0b013e31818e952b.
23. Leypoldt F., Frieze M.A., Böhm J., Bäumer T. (2011) Multiple enlarged nerves on neuronosonography: an unusual paraneoplastic case. *Muscle Nerve*, 43(5): 756–758. doi: 10.1002/mus.22010.

Paraneoplastic neurological syndromes: literature review and clinical case of multifocal cranial neuropathy of paraneoplastic origin

M.M. Prokopiv¹, A.V. Tsyhanii¹, M.A. Serkova², O.O. Zaritskyi³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²CNCE «Kyiv City Oleksandrivska Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine

³CNCE «Kyiv City Clinical Hospital № 7», Kyiv, Ukraine

Abstract. A study of the scientific literature was conducted using the Internet, MEDLINE, PubMed, Medscape regarding paraneoplastic neurological syndrome, focusing on the clinical manifestations of its classical and atypical forms. The recommendations of the European Federation of Neurological Societies regarding tumor screening in paraneoplastic neurological syndrome are noted. A clinical case of multifocal neuropathy of cranial nerves as a manifestation of paraneoplastic syndrome is given. The course of the disease, clinical symptoms, diagnostic measures and treatment tactics are described in detail. The need for a timely detailed examination and timely initiation of treatment of patients in case of cranial nerve neuropathy of unknown origin is shown.

Key words: multifocal neuropathy, cranial nerves, paraneoplastic neurological syndrome.

Інформація про авторів:

Прокопів Марія Мирославівна — доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Циганій Анастасія Володимирівна — лікар-інтерн кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Серкова Марина Анатоліївна — лікар-невролог поліклініки КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна.

Заріцький Олександр Олександрович — лікар-невролог КНП «Київська міська клінічна лікарня № 7», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Прокопів Марія Мирославівна
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

Information about the authors:

Prokopiv Maria M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Tsyhanii Anastasia V. — Intern Doctor of the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Serkova Marina A. — Neurologist of the polyclinic of the CNCE «Kyiv City Oleksandrivska Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine.

Zaritskyi Oleksandr O. — Neurologist of the CNCE «Kyiv City Clinical Hospital № 7», Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Maria Prokopiv
01601, Kyiv, Taras Shevchenko Ave., 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 30.01.2023

Прийнято до друку/Accepted: 02.02.2023

Еволюція діагностики в кардіології

В.Ф. Петров, О.В. Щур, Р.В. Яремкевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Стрімкий розвиток кардіології привертає увагу як методами лікування, так і засобами діагностики. Від останніх залежать правильність і своєчасність лікувальної тактики. **Мета:** дослідити етапи становлення сучасних принципів кардіологічної діагностики. **Результати.** В оглядовій статті проведено дослідження основних етапів розвитку діагностичних методик у кардіології. Виділено три історичних періоди. Перший період (від доісторичних часів до XVII ст.) характеризується відсутністю правильних знань про функціонування серцево-судинної системи і несистемністю в діагностиці. Перший період завершився з відкриттям кіл кровообігу. У другий період (XVII ст.–середина XX ст.) на підставі сучасних засад гемодинаміки відбувся розквіт фізикальних методів діагностики. Третьюому періоду (середина XX ст.–сьогодення) притаманний розвиток технічних приладів, а саме комп'ютерної томографії, ехокардіографії і магнітно-резонансної томографії. Три візуалізаційні методики пройшли шлях до суттєвого підвищення якості та інформативності зображень. Завдяки цим технологіям вперше в історії людства прижиттєво візуалізують серце у три- і чотиривимірному функціонуючому стані. **Висновок.** Кардіологічна діагностика пройшла етапну еволюцію від окремих спостережень до візуалізаційних технологій високого ступеня розрішення. Зростаючі можливості і доступність відповідних апаратів вимагають від кардіологів володіння навиками проведення цих обстежень та інтерпретації отриманих даних.

Ключові слова: діагностика, аускультация, томографія, ехокардіографія.

Вступ

Еволюцію діагностики в кардіології поділяють на три періоди. Перший період тривав з доісторичних часів до XVII ст. Цей період характеризується відсутністю правильних знань про функціонування серцево-судинної системи і несистемністю діагностики. Другий період почався з відкриттям замкнутих кіл кровообігу у XVII ст. і завершився в середині XX ст. Під час цього періоду відбувся розквіт фізикальних методів діагностики, на основі яких лікарі почали створювати цілісну уяву про нормальну роботу та захворювання серця. Третій період розпочався в середині XX ст. і триває досі. У третій період інженери та науковці створюють прилади, які дають можливість прижиттєво спостерігати за станом серця та судин.

Давній період (до XVII ст.)

Від найдавніших часів і до епохи Просвітництва лікарі дізнавалися, що у людини настала хвороба серця, за її скаргами або на підставі симптомів, які отримували найпростішими методами фізикального обстеження [1]. До наших днів збережені оригінали стародавніх текстів, що навіть сьогодні дивують своєю спостережливостю.

Папіруси Древнього Єгипту (4 тисячоліття до н.е.) містять типові скарги при ішемічній хворобі серця: «Якщо ви обстежуєте людину на предмет хвороби серця, а вона має біль у руках, грудях і з боку серця... то це загрожує життю» [2]. У Гіппократа (IV–III ст. до н.е.), в його трактаті «Прогностика» знаходимо картину зниження серцевого викиду і централізації кровообігу: «Якщо голова, руки і ноги холодніють, а живіт і боки теплі, то це віщує недобре. Але якщо все тіло рівномірно тепле і м'яке, то це дуже добре» [3]. Китайський лікар Ван Шу-Хе (II–III ст. н.е.) в «Книзі про пульс» описав тахікардію і знижену варіабельність пульсу, імовірно, спостерігаючи надшлуночкову тахікардію: «Якщо тип серцебиття стає таким же регулярним, як дзьобання дятла або падіння крапель з даху, пацієнт помре через 4 дні» [4].

Акуратність і точність древніх описів цікаві насамперед тим, що до XVII ст. лікарі не мали правильної уяви про роль серця в життєдіяльності організму. Було зрозуміло, що із зупинкою серця зникає життя, а зміни пульсу можуть вказати на «втому» серця, але механізми цих зв'язків залишалися та-

ємницею. Розглянемо розвиток знань про серце і судини, щоб зрозуміти появу і розвиток досконаліших методів діагностики.

Як відомо, в трупному організмі кров збирається у венах і відсутня в артеріях. Тому стародавні дослідники, які проводили розтини, виявляли, що вени заповнені кров'ю, а артерії — повітрям. Крім того, оскільки у венах біля печінки завжди відмічали згустки, було зроблено висновок про те, що саме печінка викликає рух крові. На підставі робіт попередників і власних спостережень Клавдій Гален (Древній Рим, II ст. н.е.) висунув теорію, що кров утворюється в печінці і з неї по нижній порожнистій вені розноситься до внутрішніх органів. Кров потрапляла до правого шлуночка і звідти, на думку Галена, менша частина текла по легеневій артерії до легень, а більша частина через дрібні отвори в міжшлуночкової перегородці потрапляла до лівого шлуночка, де змішувалася з «життєвою силою». Додамо, що пульсація артерій розглядалася як самостійне явище, не пов'язане із систолою шлуночків [5]. Ця теорія залишалася єдиним дозволеним трактуванням функції печінки, серця, судин і крові протягом наступних 15 століть, що, очевидно, гальмувало розвиток медицини загалом, а особливо вчення про серце.

Можна виділити декілька причин, які змушували кардіологію залишатися на зачатковому рівні. До них відносимо заборони проти проведення розтинів людини в Стародавньому Світі і Середньовіччі та, як наслідок, обмежені знання анатомії серцево-судинної системи. Достатньо вказати, що перший повноцінний атлас анатомії людини належить Андреасу Везалію (Італія, XVI ст.), в якому зі всією очевидністю заперечено існування Галенівських отворів у міжшлуночкової перегородці [6]. Поряд з недосконалою базою фактичних даних не менш вагомою проблемою був спосіб вивчення цього матеріалу, оскільки замість логічного аналізу даних медици користувалися догмами, які часто не мали жодного зв'язку з побаченим.

Становлення кардіології (XVII–XX ст.)

У XIV ст. міста-держави Відродження почали видавати дозволи на проведення розтинів трупів людей, а з XVI ст. дослідники все частіше вказували на суперечності трактатів Галена. Поряд з цим в Європі настала епоха Просвітництва, яка проголосила віру в розум і науковий метод у вивченні світу.

Науковий метод вимагав заперечення надприродного початку, логічну побудову висновків на основі лише доведених спостережень чи експериментів, простий і неупереджений виклад матеріалу. Вільям Гарвей (Англія) у XVII ст. застосував науковий метод, піддав сумніву уявлення Галена, врахував дослідження останніх десятиліть, виконав велику кількість розтинів, провів низку спостережень та експериментів на живих тваринах. Гарвей правильно проаналізував накопичений матеріал і дійшов висновку, що кров повинна послідовно циркулювати через легені, потім через внутрішні органи і повертатися венами до серця. В. Гарвей запропонував теорію закритої циркуляції крові з центральною роллю серця в ній у тому вигляді, який прийнято сьогодні. З цього часу фізикальні дані перестали бути знахідками, причини яких залишалися без цілісних пояснень, а почали формувати логічну і зрозумілу систему. Водночас спектр можливих обстежень став на шлях постійного удосконалення й розширення.

Пальпація була відома ще з древніх часів, проте тепер її роль для обстеження серця оцінена заново. У своїй фундаментальній книзі «Про рух серця» (1628 р.) В. Гарвей викрив причину верхівкового поштовху: «Таким чином, наступні події відбуваються разом або одночасно: серце напружується, вдаряє верхівкою, що відчувається ззовні грудної стінки удамар... і з силою виштовхує кров скороченням шлуночків» [7].

Пульсація вен шії, яка до цього часу взагалі ігнорувалася, вперше описана у пацієнтів з недостатністю трикуспідально-го клапана Джованні Ланчізі (Італія) у XVII ст., більш глибоко вивчена в XIX–XX ст. Сучасні принципи аналізу венозного пульсу розробив Джеймс МакКензі (США). У своїй книзі «Дослідження пульсу» (1902 р.) він пояснив: «Вивчаючи венний пульс, ми часто отримуємо в руки інструмент спостереження тих процесів, які відбуваються під час систоли і діастоли правого передсердя, а також систоли і діастоли правого шлуночка... можна судити про такі нюанси хворого, які не чинять видимого впливу на артеріальний тиск» [8].

Аускультация серця, яка сьогодні посідає чи не центральне місце в підготовці лікарів, відома з древніх часів у вигляді так званої безпосередньої аускультации, коли лікар прикладав вухо до грудної стінки пацієнта. Аускультация отримала суттєвий поштовх до розвитку від Рене Лаеннека (Франція) у 1816 р.: «Я щільно зорнув аркуш паперу, один кінець якого приставив до ділянки серця, а інший до вуха. Я був настільки здивований, як і втішений тим, що міг чути удари серця набагато голосніше та точніше, ніж це мені уявлялося при безпосередньому прикладанні вуха» [9]. Лаеннек сконструював дерев'яний стетоскоп із змінними насадками різного діаметра та запропонував термін цього приладу. Вже в 1851 р. Артур Леард (Ірландія) удосконалив модель від однопросвітної трубки до бінаурального стетоскопа, який застосовують досьогодні [10].

Карл фон Вірордт (Німеччина) у 1855 р. висловив думку, що тиск, з яким треба стиснути артерію, відповідає тиску всередині артерії. Він створив апарат, який стискав променеву артерію людини з дозованою силою. У наступні десятиліття запропоновані різні модифікації таких приладів, найуспішніший з яких належав Сципіоне Ріва-Роччі (Італія, 1896 р.): «Сфігмоманометрія побудована на принципах Вірордта... Сфігмоманометр накладають на одну з великих гілок аорти, а саме плечову. Оскільки плечова артерія є прямим продовженням підключичної... то замір відповідає тиску в самій аорті (якщо обрана ліва рука) або плечоголовному стовбурі (якщо обрана права рука)» [11]. Під час вимірювання тиску лікар пальпував променеву артерію і в такий спосіб дізнавався про систолічний артеріальний тиск. Сфігмоманометрія

Ріва-Роччі мала лише один значущий недолік, а саме неможливість вимірювання діастолічного тиску. Цю проблему вдалося вирішити Миколі Короткову у 1905 р., який представив аускультативні феномени в артерії під час вимірювання артеріального тиску за Ріва-Роччі: «Нарешті всі звуки зникають. Час зникнення звуків вказує на вільне проходження потоку крові; іншими словами, в момент зникнення чи значного приглушення тонів найнижчий тиск в артерії зрівнявся з тиском у манжеті» [11].

Попри свою значущість і в сучасній кардіології, всі фізикальні методики мають спільний недолік — вони не показують, як насправді працює серце і в чому саме полягають зміни серцевих структур. Замість цього дані фізикального обстеження ставлять лікаря на початок індуктивного пошуку, в кінці якого належить створити уявлення про такий стан серця, який найімовірніше міг викликати виявлені симптоми. Методи, які дозволили візуалізувати серце та судини, розроблені завдяки інтенсивному розвитку природничих наук.

Променева діагностика (XX–XXI ст.)

У другій половині XIX ст. фізики зацікавилися вивченням властивостей електронів, які випромінюються катодом у вакуумі. Для цього були сконструйовані скляні лампи із запаяними в них електродами. Найвідоміша конструкція такої лампи належала Вільяму Круксу (Англія), розроблена в 1869–1875 рр. Власну модель лампи виготовив Іван Пулюй (Україна) у 1881 р. і, користуючись нею, поглиблено дослідив катодні промені та світло, яке вони випромінюють, опублікувавши свої результати в 1880–1883 рр. Одну або кілька зі своїх ламп І. Пулюй надав у користування Вільгельму Рентгену (Німеччина). В. Рентген виявив, що з газорозрядної лампи виходять промені, які проникають крізь дерево і папір, але затримуються металами. Згодом ним виявлено, що невідомі, або «ікс»-промені, затримуються скелетними кістками. Рукопис відкриття і перша рентгенограма представлені Рентгеном у 1895 р. [12]. Проте в кардіологічних дослідженнях особливо корисною виявилася не рентгенологічна тінь серця у прямій і бокових проєкціях, а технологія ангіографії. Егаз Монізі (Італія) у 1927 р. виконав першу ангіографію, на ній візуалізовані артерії головного мозку. Вернер Форсманн (Німеччина) у 1929 р. ввів сечовий катетер у своє праве передсердя під рентгеноконтролем, а в 1931 р. спробував провести першу контрастну ангіокардіографію [13]. У 1960-х роках запропонована селективна коронарографія, а вдосконалення цієї техніки, запропоновані Мелвіном Джадкінсом (США), використовують досьогодні [14].

У середині XX ст. в арсеналі дослідників з'явилися електронно-обчислювальні машини і способи швидшого обчислення математичних даних з великою кількістю невідомих. Годфрі Хаунсфілд (Англія) розробив систему, яка подавала X-промені в одну ділянку під різними кутами і одночасно приймала пропущені промені. При цьому отримані показники поглинання X-променів розраховувалися комп'ютером і видавалися у вигляді зображення, яке відповідало аксіальному зрізу тіла. Годфрі Хаунсфілд представив комп'ютерний томограф в 1971 р., а перша комп'ютерна томографія (КТ) серця з електрокардіографічною синхронізацією виконана Йо Ічіроу Умегакі (Японія) в 1976 р. У томографах ранніх поколінь сканер порково рухався над пацієнтом, при цьому зображення серця мало відносно невисоку якість [15]. Наприкінці 1980-х років томографи отримали сучасний вигляд, а саме порт у вигляді тунелю, в який завдяки технології контактних кілець вмонтовані рухома катодна трубка і детектор (обертюча кільцепо-

дібна установка має назву «гентрі»). У томографах, виготовлених у 1990-х роках, для прийому зрізу від одного оберту гентрі в детекторі була одна прийомна доріжка. Пізніше завдяки зменшенню розмірів елементів детектора та удосконаленню обчислювальної техніки для одного зрізу в детектор вдалося вмістити 2 (1992 р.), 4 (1998 р.), 16 (2001 р.), 64 (2004 р.), 128 (2007–2008 рр.), 256 (2007–2008 рр.) і 320 (2007–2008 рр.) доріжок. Частота зрізів важлива тим, що з її зростанням зменшується час обертання гентрі, що дає можливість швидше сканувати серце, яке рухається, а також зменшити товщину зрізу, що особливо важливо для візуалізації детальної анатомії. Перші достовірні КТ серця були можливі на 16-зрізових томографах, але для досить якісного зображення серця і коронарних артерій сьогодні вимагається томограф не менше 64 зрізів [14, 15]. Останніми досягненнями КТ серця є фазне контрастування (1994 р.), визначення індексу коронарного кальцію (1990-ті роки), резерв коронарного кровоплину (*англ.* fractional flow reserve, 1993 р.), КТ-коронарографія (1999 р.), КТ з двома катодними трубками (2005 р.), визначення ступеня послаблення інтенсивності сигналу вздовж просвіту коронарної артерії (*англ.* transluminal attenuation gradient, 2010 р.), міокардіальна перфузія (2010-ті роки), фотонний підрахунок (2015 р.) і КТ з надвисоким розрішенням (2018 р.) [15–19].

Окрім X-променів, наприкінці XIX ст. зроблене ще одне фундаментальне відкриття, яке розширило можливості візуалізації серця. Жак і П'єр Кюрі (Франція) у 1880 р. виявили, що під дією змінного електричного струму деякі кристали здатні деформуватися з дуже високою частотою і в такий спосіб випромінювати ультразвук. Науковці швидко знайшли, як можна практично застосувати відкритий п'єзоелектричний ефект. Наприклад, створені генератори ультразвуку для сканування металу, які виявляли внутрішні деформації у промислових виробках [20]. Інге Едлер (Швеція) і Карл Герц (Німеччина) позичили в компанії «Siemens» такий генератор ультразвуку і просканували ним заповнене водою серце. Так, встановлено, що для ідентифікації неоднорідностей серця найкраще обрати частоту ультразвуку 2,5 МГц. Едлер і Герц використали промисловий 2,5 МГц ультразвуковий генератор і в 1953 р. отримали перше зображення задньої стінки лівого шлуночка в М-режимі [21]. Спочатку цю роботу зустріли досить критично, проте наприкінці 1960-х років методику активно підтримав Гарвей Фейгенбаум (США). Г. Фейгенбаум заснував перші навчальні курси ультразвукової діагностики серця і запропонував термін «ехокардіографія» (ЕхоКГ) (за аналогією з ехоенцефалографією в неврології) [21]. У наступні десятиліття ЕхоКГ збагатилася такими технологіями, як двовимірні ЕхоКГ (1971 р.), кольорова і спектральна доплерографія (1970-ті роки), ЕхоКГ з тривимірними реконструкціями (1974 р.), черезстравохідна ЕхоКГ (1980 р.), ЕхоКГ з контрастним підсиленням (1988 р.), ЕхоКГ напруги (1988 р.), тканнна доплерографія (1992 р.), внутрішньосерцева ЕхоКГ (1993 р.) [20–22].

Явище ядерного магнітного резонансу (ЯМР), описане в 1946 р. Феліксом Блохом і Едвардом Парселом (США), стало ще одним відкриттям, яке забезпечило розвиток візуалізаційних методів діагностики. ЯМР полягає у властивості ядер атомів поглинати чи випромінювати електромагнітну енергію під дією зовнішнього магнітного поля. Виділену енергію можна зареєструвати і перетворити на графічне зображення. Перші ЯМР-томографії фізичних тіл виконані Полом Лаутербуром (США) у 1973 р., через декілька років дослідниками проведено томографію рук і грудної клітки [14, 23]. Попри відсутність опромінювального ефекту, у суспільстві термін «ядерний магнітний резонанс» викликав негативні асоціації з радіоактив-

ністю і тому в 1980-х рр. замінений на «магнітно-резонансну томографію» (МРТ). МРТ-дослідження серцево-судинної системи в нормі і при патології розпочалися у 1983 р. [24]. Перші апарати вимірювали випромінювання енергії в момент часу поздовжньої релаксації T1, в середині 1990-х років для серцево-судинної системи запропоновано будувати зображення на основі часу поперечної релаксації T2 [14]. До технік МРТ, які стали невід'ємними при обстеженні серця, належать кінопетля (1988 р.), тегування міокарда (1988 р.), візуалізація потоку крові в кольорі (1991 р.), контрастне підсилення гадолінієм (1994 р.), дифузійно-тензорне зображення (1994 р.), МРТ-коронарографія (2000 р.), оцінка метаболічної активності міокарда (*англ.* chemical exchange saturation transfer, 2000-ті роки), напруга міокарда (*англ.* strain, 2010-ті роки) і чотири-вимірне сканування з одночасним зображенням структури та кровоплину (2010-ті роки) [14, 25–28].

Таким чином, можна виділити три періоди еволюції діагностики в кардіології. Перший охоплює період з доісторичних часів до XVII ст. Він характеризується відсутністю правильних знань про функціонування серцево-судинної системи і, відповідно, сам підхід до впізнання хвороби серця був несистемним. Другий період почався з відкриттям замкнутого кола кровообігу у XVII ст. і завершився в середині XX ст. У цей час відбувся розквіт фізикальних методів діагностики, на основі яких лікарі почали створювати цілісну уяву про захворювання та роботу серця. Третій період розпочався в середині XX ст. і триває досі. Йому притаманний розвиток технічних приладів, які візуалізують працююче серце і показують деталі його структур. В останній період, очевидно, доцільно відокремити перші десятиліття XXI ст., оскільки в цей час КТ, МРТ й ЕхоКГ розвиваються особливо швидко за рахунок стрімкого зростання потужності обчислювальної техніки. Завдяки цьому вперше в історії людства прижиттєво візуалізують серце у три- і чотири-вимірному функціонуючому стані. Зростаючі технічні можливості роблять діагностику в кардіології більш точною, своєчасною і достовірною [29–30].

Висновок

Фізикальні методи діагностики через дешевизну і клінічну цінність залишаються обов'язковими в кардіологічній діагностиці. У той самий час можна очікувати зменшення частки їх застосування на користь візуалізаційних методів діагностики. Зростаючі можливості і доступність апаратів для проведення КТ, МРТ і ЕхоКГ вимагають від кардіологів володіння навиками проведення цих обстежень або інтерпретації отриманих даних.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Список використаної літератури

1. Phoon C.K.L. (2000) Must doctors still examine patients? *Perspect. Biol. Med.*, 43(4): 548–561. doi.org/10.1353/pbm.2000.0050.
2. Boisaubin E. (1988) Cardiology in ancient Egypt. *Tex. Heart Inst. J.*, 15(2): 80–85. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15227256/.
3. Hippocrates (2016) The book of prognostics. The Big Nest. www.scribd.com/book/382439502/The-Book-of-Prognostics.
4. Cheng T.O. (2000) Decreased heart rate variability as a predictor for sudden death was known in China in the third century A.D. *Eur. Heart J.*, 21(24): 2081–2082. doi.org/10.1053/euhj.2000.2232.
5. Aird W.C. (2011) Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *J. Thromb. Haemost.*, 9(15): 118–129. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x.
6. Barr J. (2015) The anatomist Andreas Vesalius at 500 years old. *J. Vasc. Surg.*, 61(5): 1370–1374. doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.080.

7. Carty J.A. (Ed.) (2016) On the motion of the heart and blood in animals. Eugene: Wipf and Stock Publishers.
8. Mackenzie J. (1902) The study of the pulse: arterial, venous, and hepatic, and of the movements of the heart. Edinburgh: Pentland Press. wellcomecollection.org/works/r29u5ba4.
9. Roguin A. (2006) Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The man behind the stethoscope. *Clin. Med. Res.*, 4(3): 230. doi.org/10.3121/cmr.4.3.230.
10. Montinari M.R., Minelli S. (2019) The first 200 years of cardiac auscultation and future perspectives. *J. Multidiscip. Healthc.*, 12: 183. doi.org/10.2147/JMDH.S193904.
11. Booth J. (1977) A short history of blood pressure measurement. *Proc. R. Soc. Med.*, 70(11): 793–799. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1543468/.
12. Pidvalna U., Plyatsko R., Lonchyna V. (2021) Ivan Puluj and the discovery of X-rays. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society Medical Sciences*, 64(1): 180–190. [In Ukrainian]. mssps.org.ua/index.php/journal/article/view/388.
13. Forssmann-Falck R. (1997) Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. *Am. J. Cardiol.*, 79(5): 651–660. doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00833-8.
14. de Roos A., Higgins C.B. (2014) Cardiac radiology: centenary review. *Radiology*, 273(2 Suppl.): S142–S159. doi.org/10.1148/radiol.14140432.
15. Hurlock G.S., Higashino H., Mochizuki T. (2009). History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 25 (Suppl 1): 31–42. doi.org/10.1007/s10554-008-9408-z.
16. Kwan A.C., Pourmorteza A., Stutman D. et al. (2021) Next-generation hardware advances in CT: cardiac applications. *Radiology*, 298(1): 3–17. doi.org/10.1148/radiol.2020192791.
17. Heseltine T.D., Murray S.W., Ruzsics B., Fisher M. (2020) Latest advances in cardiac CT. *Eur. Cardiol. Rev.*, 15. doi.org/10.15420/scr.2019.14.2.
18. van der Bijl N., Geleijns J., Joemai R.M.S. et al. (2011). Recent developments in cardiac CT. *Imaging in Medicine*, 3(2). doi.org/10.2217/iim.11.7.
19. Tian X.W., Ma A.L., Zhou R.B. et al. (2020) Advances in cardiac computed tomography functional imaging technology. *Cardiology (Switzerland)*, 145(10). doi.org/10.1159/000505317.
20. Kaproth-Joslin K.A., Nicola R., Dogra V.S. (2015) The history of US: from bats and boats to the bedside and beyond. *Radiographics*, 35(3): 960–970. doi.org/10.1148/rg.2015140300.
21. Singh S., Goyal A. (2007) The origin of echocardiography: a tribute to Inge Edler. *Tex. Heart Inst. J.*, 34(4): 431. [pmc/articles/PMC2170493/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2170493/).
22. Maleki M., Esmaeilzadeh M. (2012) The evolutionary development of echocardiography. *Iran J. Med. Sci.*, 37(4): 222–232.
23. Pohost G.M. (2008) The history of cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 1(5): 672–678. doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.07.009.
24. Herfkens R.J., Higgins C.B., Hricak H. et al. (1983) Nuclear magnetic resonance imaging of the cardiovascular system: normal and pathologic findings. *Radiology*, 147(3): 749–759. doi.org/10.1148/radiology.147.3.6601813.
25. Prince M.R. (1994) Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology*, 191(1): 155–164. doi.org/10.1148/radiology.191.1.8134563.
26. Riederer S.J., Wright R.C., Ehman R.L. et al. (1991) Real-time interactive color flow MR imaging. *Radiology*, 181(1): 33–39. doi.org/10.1148/radiology.181.1.1887053.
27. Lee S.E., Nguyen C., Xie Y. et al. (2019). Recent advances in cardiac magnetic resonance imaging. *Korean Circ. J.*, 49(2): 146. doi.org/10.4070/KCJ.2018.0246.
28. Salerno M., Sharif B., Arheden H. et al. (2017) Recent advances in cardiovascular magnetic resonance techniques and applications. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 10(6). doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.003951.
29. Udelson J.E. (2020) Testing our tests: the evolution of evidence for cardiac imaging. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 131: 25–32.
30. Choi A.D., Geske J.B., Lopez-Mattei J.C. et al. (2020) Cardiovascular imaging through the prism of modern metrics. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 13(5): 1256–1269. doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.003.

Evolution of diagnostics in cardiology

V.F. Petrov, O.V. Shchur, R.V. Yaremkevych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Abstract. The rapid development of cardiology draws attention to both therapeutic methods and diagnostic tools. The correctness and timeliness of management depends on the latter. **Aim:** to investigate the stages cardiac diagnostics modern principles development. **Results.** This review investigates the key stages of cardiological diagnostic techniques development. Three historical periods were identified. The first period (from prehistoric times to the 17th century) is characterized by a lack of correct knowledge about the functioning of the cardiovascular system and thus diagnostic was non-systematic. The first period ended up with the discovery of blood circulation circles. In the second period (17th century–mid-20th century) physical methods of diagnosis flourished utilizing modern understanding hemodynamics basis. The third period (mid 20th century–the present) is characterized by the development of technical devices, namely computer tomography, echocardiography, and magnetic resonance imaging. Three visualization techniques have made their way to significantly improve the quality and informativeness of images. Due to these technologies, for the first time in the history of mankind, the heart is visualized in a three- and four-dimensional functioning state. **Conclusion.** Cardiology diagnostics has undergone a step-by-step evolution from occasional observations to high-resolution imaging technologies. The growing capabilities and availability of appropriate devices require from cardiologists to have the skills to conduct these examinations and interpret the obtained data.

Key words: diagnostics, auscultation, tomography, echocardiography.

Інформація про авторів:

Петров Віталій Федорович — доктор філософії, асистент кафедри хірургії та трансплантології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0002-2205-5403

Щур Олександр Володимирович — кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри хірургії та трансплантології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0001-7627-5295

Яремкевич Роксолана Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії та трансплантології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна. orcid.org/0000-0001-7398-212X

Адреса для кореспонденції:

Петров Віталій Федорович
79010, Львів, вул. Пекарська, 69а
E-mail: Vtly.12@gmail.com

Information about the authors:

Petrov Vitaly F. — MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery and Transplantology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-2205-5403

Shchur Oleksandr V. — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgery and Transplantology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-7627-5295

Yaremkevych Roksolana V. — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery and Transplantology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. orcid.org/0000-0001-7398-212X

Address for correspondence:

Vitaly Petrov
79010, Lviv, Pekarska Str., 69a
E-mail: Vtly.12@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 07.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 10.02.2023

Велич постаті та безсмертя душі Ісаака Михайловича Трахтенберга

Важкі часи. Мабуть, покоління 20–30-х та 70–80-х років ХХ сторіччя дуже схожі. Революції, війни, пандемії, фінансові й економічні кризи, зневіра в майбутнє, певна деградація духовних, інтелектуальних цінностей... Але в цьому бурхливому казані нерідко зароджуються величні постаті, схожі на синів титана Япета й німфи Клімени — справжні Прометеї, герої свого часу, які з'являються в цей світ на противагу злидням всесвіту.

11 листопада 1923 р. за сприянням чистої енергії зірок непізаного світу та за Божественною волею в сім'ї корінних українців Михайла Володимировича та Розалії Ісааківни Трахтенберг народився син — Ісаак.

Щойно вимовляєш це ім'я, відразу перед очима постають біблейські картини стародавнього світу: у Святому Письмі згадано про чудесне народження надзвичайного хлопчика Ісаака, а у вірші 28 у Посланні до Галатів можна прочитати: «Ми, браття, діти обітниці за Ісааком. Якщо ми християни, то схожі на Ісаака».

Усе в цьому хлопчику зійшлося: і маєстат душі, й інтелект Сократа, й автентична скромність, і надзвичайна доброта та ідеалістичні принципи совісності — усе, що потрібне для початку праведного шляху під назвою життя. А коли це життя ще й довжиною в століття, то виникає одне бажання — схилити коліно та всотувати кожен прояв цієї чесноти.

Але, мабуть, завжди всупереч подібному компендіуму людських якостей виникають такі виклики долі, що звичайній людині були б просто не під силу.

Голодні часи 1930-х років, лихоліття Другої світової війни та розруха післявоєнного стану; відбудова вітчизняної науки та перманентне протистояння невігластву адмінресурсу та іржі бюрократичного державного апарату; зубожіння 90-х років минулого сторіччя; складні періоди Помаранчевої революції та Революції гідності; пандемія коронавірусу...

Усе витримав Ісаак Михайлович, ніколи не був осторонь, завжди в авангарді, завжди на гребені хвилі. Там, де потрібен над усе, там, де складно, там, де боляче, там, де потрібна допомога.

А ще її величність Наука та один із найскладніших напрямків сучасної медицини — токсикологія — розділ, який вивчає закони взаємодії живого організму та отрути. Понад 500 наукових праць, із них 29 монографій, підручників, довідників, які стали класичними настільними книгами для багатьох поколінь лікарів.

Ісаак Михайлович до останнього дня був у колі своїх учнів, незважаючи на те, що вже було важко, працював, редагував, давав поради та настанови, до останнього дня підставляв плече всім, кому була потрібна допомога.



І завжди поруч найближча людина, взірць відданості та доброзичливості, ангел-охоронець — славетна дружина Олена Львівна, донька видатного діяча вітчизняної медицини, засновника та керівника Київського науково-дослідного інституту гігієни праці та профзахворювань, міністра охорони здоров'я (1947–1952) Левка Івановича Медведя.

Впевнений, що відхід в інше життя близької моєму серцю людини не перериває естафету генетичної ідентифікації таких понять, як порядність, честь, совість, благородність душі та доброзичливість. Усі ці чесноти вже давно реінкарновані в сині Ісаака Михайловича Володимирі Ісааковичу Медведі, продовжувачі славних традицій видатної сім'ї.

А ми, друзі, учні, соратники Ісаака Михайловича Трахтенберга, продовж усього свого життя будемо нести вдячну пам'ять та передавати добру звістку з покоління в покоління про нашого видатного співвітчизника!

О.Л. Сіделковський, директор Клініки сучасної неврології «Аксімед», лікар-невролог, кандидат медичних наук, доктор юридичних наук, професор

Редакція журналу «Український медичний часопис» висловлює глибокі співчуття з приводу відходу в надсвіті легенди української науки і практики, академіка НАМН України Ісаака Михайловича Трахтенберга.

Дорогі читачі!

Редакційна колегія журналу «Український медичний часопис» запрошує науковців та лікарів до співпраці. Ви хочете поділитися результатами Ваших досліджень? Ви відчуваєте, що Ваша стаття може допомогти іншим та дати відповідь колегам на складні питання з клінічної практики? Тоді Ви можете стати нашим автором. Перевірте, чи Ваш рукопис відповідає вимогам, та надсилайте нам.

Усі рукописи, що надійшли до редакції, підлягають обов'язковому рецензуванню та затвердженню Вченою радою НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Вимоги до подання рукопису

- Рукописи приймаються до розгляду з урахуванням того, що їх вміст не був опублікований раніше, не розглядається для публікації в іншому виданні і публікація схвалена всіма співавторами.
- З наданням рукопису до друку та подальшим прийняттям редактором автор передає всі авторські права на публікацію видавництву.

Надіслати рукопис у редакцію

Надіслати рукопис і отримати відповіді на всі запитання, пов'язані з публікацією (можливість публікації, терміни, результати рецензування, оплата тощо):

Хоморецька Івета Борисівна
(завідуюча редакцією)

Тел.: (044) 585-97-10 (вн. — 316)
(050) 929-32-39

E-mail: iveta.scherbak@morion.ua

Більш детально про вимоги до подання рукописів за посиланням —



31-а Міжнародна медична виставка

Public Health



LABEXPO

29-31

БЕРЕЗНЯ

2023

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15

Науково-практична програма виставки
Public Health:
Congress & Events



Генеральний партнер виставки:

ProtechSolutions
Ukraine innovation integration intelligence



НІКОРЕЛЬ®

НІКОРАНДИЛ 10 МГ, 20 МГ

ПОДВІЙНИЙ МЕХАНІЗМ

АКТИВАЦІЯ АТФ-ЗАЛЕЖНИХ
КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

НО-ОПОСЕРЕДКОВАНИЙ
ЕФЕКТ

ПОДВІЙНИЙ
АНТИАНГІНАЛЬНИЙ
МЕХАНІЗМ ДІЇ



Інформація з інструкції до препарату Нікорель

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу, НІКОРЕЛЬ®. Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Інші вазодилатори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ С03D Х16. Фармакологічні властивості. Нікорандил є фірмовим торговельно-судинорозширювальний засіб із подвійним механізмом дії, що викликає розслаблення тонікості гладеньких м'язів як венозних, так і артеріальних судин. Він має здатність відкривати калієві канали. В результаті цього відбувається гіперполяризація клітинних мембран судин, розслаблення м'язів артерій, що призводить до розширення артерій, зменшення лінійного навантаження та зниження артеріального тиску. Крім того, активація калієвих каналів, за рахунок ефекту прекодицювання та адаптації кардіоміоцитів до ішемії, має кардіопротекторний ефект. Також, завдяки внутрішній частині молекули, нікорандил розслабляє гладку мускулатуру судин, особливо венозних, через збільшення внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP). Це призводить до депонування крові у емісних судинах та зменшення переднавантаження. Показання. Нікорандил показаний дорослим пацієнтам для симптоматичного лікування стабільної стенокардії при неадекватній ефективності або погкій переносимості оптимальних лікарських засобів першої лінії (такі як блокатори β-адренорецепторів та/або антагоністи кальцію) або при наявності протипоказань до їх застосування. Протипоказання. Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску. Птаволомія. Гострий набряк легень. Побічні реакції. Абсцес (абсцес шкіри), головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приликами жару, дивертикуліт, шлунково-кишкові кровотечі, нудота, блювотка, утворення виразок шлунково-кишкового тракту (стоматит, афтоз, виразки у роті, виразки вагни, виразки тонкого кишечника, виразки товстого кишечника, виразки ануса), виразки шкіри та слизової оболонки (головним чином периферичні виразки, виразки статевих органів та паростомальні виразки), відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ подано скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Denckhoff Ltd./Denckhoff Ltd. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження в спеціалізованих видавництвах для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна. Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 acino

UA-NICO-IMI-092022-027