

**25  
РОКІВ  
РАЗОМ**



## КОНКОР® КОНКОР® КОР

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

# ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

## НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!

**УНІВЕРСАЛЬНИЙ\*  
КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ  
БЛОКАТОР  
В-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН<sup>1-6</sup>**

\*Конкор® має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги<sup>1,2</sup>. АГ — артеріальна гіпертензія, ХКС — хронічний коронарний синдром, ХСН — хронічна серцева недостатність. Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® та Конкор®Кор; 2. Sabido M, et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. Pharmacological research 139 (2019): 104-112. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2; 353(9146): 9-13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001 Aug; 3(4): 469-72. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol. 1995 Jan; 25(1): 231-8. 6. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs [The GENRES Study]. Am J Hypertens. 2007 Mar; 20(3): 311-5. Інформація для медичників та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-CONC-IMI-082022-094. Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Конкор® та Конкор® Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг (Конкор® Кор), 5 мг або 10 мг (Конкор®) бісопрололу фумарату. Таблетки, покриті плівковою оболонкою. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Показання: АГ, ІХС (стенкардія), ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, діуретиками, у разі необхідності — серцевими глікозидами. Протипоказання: гостра СН або СН у стадії декомпенсації, що потребує інотропної терапії; кардіогенний шок; АВ-блокада II і III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водієм ритму); синдром слабкості синусного вузла; синоатриальна блокада; симптоматична брадикардія; симптоматична артеріальна гіпотензія; тяжка форма бронхіальної астми; пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно; феохромоцитома, що не лікувалася; метаболічні ацидоз; підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів препарату. Побічні реакції: брадикардія, онішки, порушення перетліу СН, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, візуальна холодота або оніміння в кінцівках, артеріальна гіпотензія, астенія. Фармакологічні властивості: високоселективний блокатор В<sub>1</sub>-адренорецепторів. Прігнітує реакцію на симпатоденергічну активність, блокує рецептори серця та нирок — чинить антиангінальну та антигіпертензивну дію. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/3222/01/01, UA/3222/01/02, UA/3222/01/03. Виробник: Мерк Холдінгс КБФ, Німеччина/Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО Україна»: бульв. Б. Гавела 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281 23 33. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



# Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення<sup>1</sup>


Дименгідрилат + цинаризин



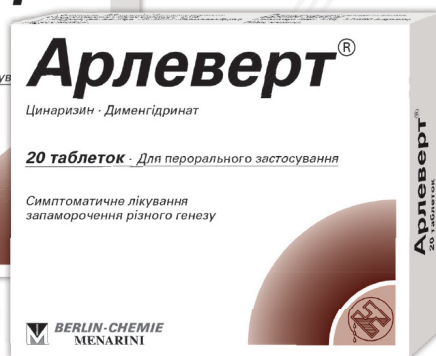
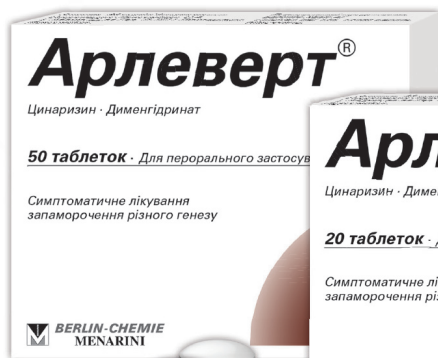
## ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення<sup>4</sup>

 Швидка дія<sup>4,5,\*</sup>

 №1 у Німеччині<sup>2</sup>

 Ефективніший  
за бетагістин  
та інші препарати<sup>4</sup>

 Добре  
переноситься<sup>3,4</sup>



\* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Європі та Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Schlemmer D., Bogner-Steinberg J., Baumann W., Pytel J. (1999) Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in treatment of vertigo: analysis of data from five randomized, double-blind clinical studies. Clin. Drug Invest., 18(5): 355–368. doi: 10.2165/00044011-199918050-00003.

4. Trinius K.F. (2012) Comparative characteristics of diagnostic methods for dizziness. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics, 43(3): 85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.11412/2074-2711-2012-411>.

5. Scholtz A.-W., Steindl R., Burchardi, N. et al. (2012) Comparison of the therapeutic efficacy of a fixed low-dose combination of cinnarizine and dimenhydrinate with betahistine in vestibular neuritis: a randomized, double-blind, non-inferiority study. Clin. Drug Invest., 32(6): 387–399. doi: 10.2165/11632410-000000000-00000.

**АРЛЕВЕРТ®.** 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідрилату 40 мг;  
**Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.  
**Противпоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату — 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль у животі, парестезія та інші.  
**Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенгін Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ, Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.  
За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.  
**Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»**  
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.  
UA\_ArF01-2020\_V1\_Poster. Затверджено 03.04.2020.







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.

**№ 4 (150) 2022**

**Затверджено**

Вченою радою Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Протокол № 5 від 22.06.2022 р.

**Редакційна колегія:**

Зозуля Іван Савович

(головний редактор) (Україна)

Березін Олександр Євгенійович (Україна)

Валіпур Аршанг (Австрія)

Гіббс Тревор (Великобританія)

Губергриц Наталя Борисівна (Україна)

Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)

Фльор-Генрі П'єр (Канада)

**Редакційна рада:**

Губенко Віталій Павлович (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)

Слонєцький 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:**

Gubenko Vitaly P. (Ukraine)

Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)

Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)

Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)

Morozova Olga G. (Ukraine)

Nehrych Tetyana I. (Ukraine)

Nicolaides Andrew N. (Cyprus)

Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)

Slonetsky Boris I. (Ukraine)

Sokolova Larisa I. (Ukraine)

**Executive editor**

Khomoretskaya Ivetta B.

**Київ • МОРІОН • 2022**

## ПОДІЇ ТА КОМЕНТАРІ

- В Україні зареєстровано нове показання для препарату Форксіга (дапагліфлозін 10 мг): лікування хронічної хвороби нирок..... 5
- Полтавський державний медичний університет і Литовський університет наук про здоров'я: вшанування пам'яті видатного литовського вченого академіка Юргіса Бредікіса (1929–2021)  
В.М. Ждан, М.М. Потяженко, І.А. Бумблїте, А. Вайнорас, Г.В. Невойт..... 7

## АКТУАЛЬНО

- Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги?  
О.С. Чабан, О.О. Хаустова..... 8
- Медична наука в Україні: реальний стан, проблеми, перспективи  
І.В. Демчук..... 19
- ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ**
- Стартова монотерапія пацієнтів з епілепсією — запорука подальшого терапевтичного успіху  
А.Є. Дубенко, М.В. Набока..... 25

- Порівняння прихильності до лікування оригінальним та генеричним препаратом метформіну в монотерапії цукрового діабету 2-го типу..... 33
- Молнупіравір у лікуванні пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості: дані клінічних досліджень..... 41
- Фармакотерапевтичне порівняння блокаторів β-адренорецепторів (бісопрололу, карведилолу, небівололу): фокус на сучасні дані доказової медицини  
Т.Л. Можина..... 43

- Особливості реабілітації хворих з перенесеним ішемічним інсультом на тлі кардіальної і церебральної патології  
І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, А.І. Зозуля, Б.Л. Пархоменко..... 49
- Алергія на кліщів домашнього пилу: практичні поради (як розпізнати, діагностувати, лікувати та попереджати симптоми захворювання)  
Л.В. Беш, Л. Слюзар, О.І. Мацюра..... 53

- Феномен взаємного обтяження COVID-19 та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з ларингофарингеальними проявами  
Л.М. Мосійчук..... 56
- Відомі та невідомі можливості моксонідину  
О.С. Сичов, О.М. Романова, В.Ю. Романов..... 63
- Вплив мікробіому кишечника на психологічний стан людини  
В.В. Баті, Л.М. Бугина, Г.М. Коваль..... 68

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Медикаментозні ураження печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози: можливості корекції  
І.Я. Господарський, О.В. Прокopcьук..... 73
- Аналіз фінансового стану та оцінка ефективності логістики в КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр»  
А.В. Коломoeць, В.М. Михальчук..... 78

- Концептуальна функціонально-організаційна модель системи взаємодії закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу  
М.П. Стовбан..... 83
- Вплив внутрішньоматкового введення мононуклеарних клітин периферичної крові на частоту імплантації ембріонів у пацієнток із численними невдалими спробами естракорпорального запліднення  
О.М. Феськов, Є.С. Жилкова, Г.В. Нестерук, О.М. Зозуліна, О.В. Блажко..... 88

- Сучасні підходи до диференційної діагностики стадій перитоніту  
О.О. Біляєва, І.В. Кароль..... 92
- Мамографічний скринінг раку молочної залози у медичних працівників  
В.М. Богомаз, О.О. Єгорова, А.В. Ковальова..... 96
- Клінічні характеристики стану вегетативної нервової системи та їх кореляційні взаємозв'язки з психометричними показниками у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії  
О.В. Демидас, О.В. Ткаченко..... 100

- Характеристика ішемічного інсульту залежно від прихильності пацієнтів до антигіпертензивної терапії  
О.В. Кириченко..... 104

- Характеристика гемодинамічних показників та якості життя у хворих на стабільну стенокардію з післяінфарктним кардіосклерозом із наявними факторами ризику та різними варіантами серцевої недостатності  
В.А. Скибчик, Я.В. Мизак..... 107

## РЕЦЕНЗІЯ

- Відгук на монографію колективу авторів О.П. Мінцера, М.М. Потяженко, Г.В. Невойт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин» у двох томах  
В.В. Бойко..... 111

**EVENTS AND COMMENTS**

In Ukraine, a new indication for the drug Forxiga (dapagliflozin 10 mg) has been registered: treatment of chronic kidney disease ..... 5  
 Poltava State Medical University and Lithuanian University of Health Sciences: tribute to the memory of the outstanding Lithuanian scientist academician Jurgis Bredikis (1929–2021)  
 V.M. Zhdan, M.M. Potyazhenko, I.A. Bumblytė, A. Vainoras, G.V. Nevoit..... 7

**TOPICAL ISSUE**

Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid?  
 O.S. Chaban, O.O. Khaustova ..... 8  
 Medical science in Ukraine: real state, problems, prospects  
 I.V. Demchuk.....19

**FOR A MEDICAL PRACTITIONER**

Initial monotherapy of patients with epilepsy is the key to further therapeutic success  
 A.E. Dubenko, M.V. Naboka .....25  
 Treatment persistence with brand-name vs. generic metformin in monotherapy for type 2 diabetes.....33  
 Molnupiravir in the treatment of patients with mild and moderate COVID-19: clinical trials data .....41  
 Pharmacotherapeutic comparison of beta blockers (bisoprolol, carvedilol, nebivolol): focus on modern data of evidence-based medicine  
 T.L. Mozhyzna.....43  
 Features of rehabilitation of patients with ischemic stroke on the background of cardiac and cerebral pathology  
 I.S. Zozulya, A.O. Volosovets, A.I. Zozulya, B.L. Parkhomenko.....49  
 Allergy to house dust mites: practical tips (how to recognize, diagnose, treat and prevent symptoms of the disease)  
 L.V. Besh, Z.L. Slyuzar, O.I. Matsyura.....53  
 The phenomenon of mutual aggravation of COVID-19 and gastroesophageal reflux disease with laryngopharyngeal manifestations  
 L.M. Mosiychuk.....56  
 Known and unknown possibilities of moxonidine  
 O.S. Sychoy, O.M. Romanova, V.Yu. Romanov.....63  
 The impact of the gut microbiome on human psychological state  
 V.V. Bati, L.M. Buggy, G.M. Koval.....68

**RESEARCH ARTICLE**

Drug-induced liver damage in patients after cytostatic therapy for breast cancer: possibilities of correction  
 I.Ya. Gospodarskyi, O.V. Prokopchuk.....73  
 Analysis of the financial condition and evaluation of the efficiency of logistics in MNPE «Kyiv City Consulting and Diagnostic Center»  
 A.V. Kolomoiets, V.M. Mykhalchuk.....78  
 Conceptual functional and organizational model of the system of interaction of health care institutions within one hospital district  
 M.P. Stovban.....83  
 The effect of intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells on the frequency of embryo implantation in patients with numerous unsuccessful in vitro fertilisation attempts  
 O.M. Feskov, Ye.S. Zhylykova, H.V. Nesteruk, O.M. Zozulina, O.V. Blazhko .....88  
 Modern approaches to the differential diagnosis of stages of peritonitis  
 O.O. Bilyayeva, I.V. Karol.....92  
 Mammographic screening of breast cancer in medical workers  
 V.M. Bogomaz, O.O. Egorova, A.V. Kovalyova.....96  
 Clinical characteristics of the state of the autonomic nervous system and their correlations with psychometric indicators in patients with duodenal ulcer in the stage of exacerbation and remission  
 O.V. Demydas, O.V. Tkachenko.....100  
 The characteristics of ischemic stroke depends on patients' compliance to antihypertensive therapy  
 O.V. Kyrychenko .....104  
 Characteristics of hemodynamic parameters and quality of life in patients with stable angina with postinfarction cardiosclerosis with available risk factors and different variants of heart failure  
 V.A. Skybchyk, Y.V. Myzak.....107

**REVIEW**

Feedback on the monograph of the collective of authors O.P. Mintser, M.M. Potyazhenko, G.V. Nevoit «Magneto-electrochemical theory of metabolism» in two volumes  
 V.V. Boyko.....111



**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 21.09.2022 р.  
 Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.

Папір крейд. матовий.  
 Ум. друк. арк. 13,02.  
 Обл.-вид. арк. 14,21.  
 Загальний наклад 25 000 прим.  
 Зам. № 12430.

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», 2022

INDEX COPERNICUS Crossref  
 INTERNATIONAL  
 ULRICH'S WEB™ GLOBAL SERIALS DIRECTORY DRJI  
 Hinari Google Академия  
 Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського  
 WorldCat® OPEN ACCESS





## Вітаю, шановні колеги!

Воєнні дії в Україні тривають, але наша країна живе й відновлюється. Сьогодні ми всі працюємо заради перемоги. Збройні сили України показують героїзм, відвоюовують наші території, звільняючи їх від загарбників. У медичних працівників сьогодні теж непочатий край роботи. Медики самовіддано працюють на фронті й у тилу. Тил наразі — також зона бойових дій, адже ворог щоденно наносить удари по об'єктах інфраструктури, вражаючи мирне населення.

У ці складні для всіх нас часи «Український медичний часопис» не тільки продовжує свою діяльність, а навпаки — розвивається. Ми робимо все, щоб інформація, представлена на сторінках нашого видання, відповідала сучасним вимогам, була актуальною, цікавою та корисною для широкого кола медичних фахівців. Докладаємо багато зусиль для модернізації дизайну, верстки, працюємо над тим, щоб журнал був візуально красивим і більш читабельним. Підвищуємо науковий статус видання, розширюючи його присутність у наукометричних базах. Тісно співпрацюємо з науковцями та практикуючими лікарями для покращення контенту. Нагадаю, що, як і завжди, для зручності наших читачів «Український медичний часопис» представлений і в сучасному електронному форматі, і традиційно — в друкованій версії, яка виходить один раз на 2 місяці.

Кожний номер ми намагаємося сформувати так, аби в ньому були висвітлені різні напрями медичної сфери — від найважливіших питань практичної медицини з охопленням тематик, цікавих для фахівців різних спеціальностей, до актуальних проблем організації системи охорони здоров'я. Охоче приймаємо до друку огляди сучасної літератури, цікаві клінічні випадки. Зважаючи на нелегкий стан вітчизняної науки, підтримуємо українських науковців у публікації результатів оригінальних досліджень. Намагаємося приділяти більше уваги висвітленню тематики військової медицини, яка сьогодні вкрай актуальна і вийшла на перший план у регіонах, охоплених найжорсткішими бойовими діями.

Наша редакція повноцінно працює в офлайн-режимі, ми постійно на зв'язку з нашими читачами й завжди готові проконсультувати та допомогти з усіх питань, що стосуються публікацій. Приємно, що автори з усіх куточків України беруть активну участь у «житті» нашого журналу, надсилають статті, діляться думками... Ми вдячні кожному з вас за теплі відгуки і доцільні поради.

Впевнений: сьогодні ми сильні, як ніколи. Усіх нас об'єднує віра в найскорішу перемогу та повернення до мирного життя.

**Слава Україні!**

**Слава ЗСУ!**

**Україна переможе!**

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



# УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Наша місія –  
це інформаційна  
підтримка  
лікарів,  
сприяння їх  
професійному  
зростанню,  
підвищення  
якості медичної  
допомоги  
в Україні.



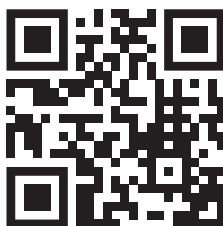
## флагман української науково-практичної медичної періодики

- **25 років** довіри українських лікарів
- **150 номерів** актуальної та достовірної інформації
- **20 000+** опублікованих матеріалів
- **25 000+** читачів кожного номера друкованої версії журналу
- **500 000+** відвідувань на сайті журналу щомісяця
- **високий стандарт якості матеріалів** (журнал входить до Переліку наукових фахових видань України – категорія «Б»).

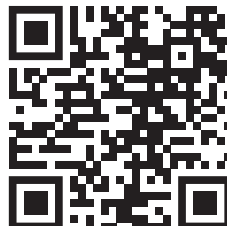
**Корисна інформація лікарю –  
якісна медична допомога  
населенню!**

Долучайтеся  
до наших  
спільнот у  
соцмережах

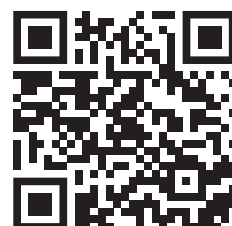
umj.com.ua



facebook



telegram



# 25

Дякуємо за вашу довіру!

# В Україні зареєстровано нове показання для препарату Форксіга (дапагліфлозин 10 мг): лікування хронічної хвороби нирок

Реєстрація нового показання в Україні дозволить змінити підходи до лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

16 травня 2022 р. до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни — зареєстровано нове показання: «Лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дорослих» [1]. Рішення про реєстрацію цього показання в Україні прийняте з урахуванням результатів дослідження III фази DAPA-CKD [2].

Дапагліфлозин (Форксіга) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), для якого зареєстровано показання щодо лікування пацієнтів із ХХН [3, 4].

ХХН — стан, за якого видільна система людини перестає виконувати фізіологічні функції: через загибель нефронів нирки втрачають здатність підтримувати гомеостаз — стабільність внутрішнього середовища. При цьому захворюванні продукти розпаду повністю не виводяться з організму, що зумовлює тяжкі ускладнення [5].

У 2021 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) та Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) схвалили дапагліфлозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) — у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) >25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [1, 3, 4].

У рамках знакового дослідження III фази DAPA-CKD оцінювали ефективність дапагліфлозину 10 мг щодо впливу на ризик розвитку ниркових та серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН з цукровим діабетом 2-го типу або без нього порівняно з плацебо.

У дослідженні брали участь пацієнти з рШКФ від  $\geq 25$  до  $\leq 75$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та співвідношенням альбумін/креатинін сечі  $\geq 200$  до  $\leq 5000$  мг/г.

За результатами дослідження DAPA-CKD продемонстровано ефективність дапагліфлозину 10 мг на додаток до стандартної терапії лікування ХХН. Дапагліфлозин 10 мг знижує відносний ризик погіршення функції нирок<sup>\*</sup>, розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) на 39% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51–0,72;  $p < 0,001$ ) порівняно з плацебо у пацієнтів з ХХН 2–4-ї стадії та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею. Ефективність дапагліфлозину не залежала від глікемічного статусу пацієнта [2].

<sup>\*</sup>Погіршення функції нирок означає стійке зниження рШКФ  $\geq 50\%$ .

Дапагліфлозин 10 мг у дослідженні DAPA-CKD продемонстрував зниження відносного ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу СН на 29% порівняно з контрольною групою (95% ДІ 0,55–0,92;  $p = 0,009$ ). У ході дослідження досягнуто достовірне зниження відносного ризику загальної смертності на 31% (95% ДІ 0,53–0,88;  $p = 0,004$ ) у групі пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг, порівняно з групою плацебо [2]\*\*.

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів з ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминуче призводить до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте завдяки новій терапії препаратом Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) — високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 [1] — у значній частині дорослих пацієнтів з ХХН з'являється можливість зупинити прогресування патології та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

Стосовно показника NNT (number needed to treat) дослідження показало, що для попередження розвитку однієї несприятливої події у пацієнта з ХХН в рамках первинної кінцевої точки необхідно пролікувати дапагліфлозином 19 пацієнтів з цією хворобою (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року) [2].

Профіль безпеки препарату Форксіга в дослідженні DAPA-CKD відповідав вже встановленому профілю безпеки. Результати дослідження DAPA-CKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2].

Сукупний потенціал лікарського засобу Форксіга, доведений результатами досліджень і підтверджений схваленням низки показань для лікування дорослих пацієнтів, сприятиме в подальшому зниженню тягаря відповідних захворювань для сфери охорони здоров'я як у світі, так і в Україні.

## Про препарат Форксіга

Форксіга (дапагліфлозин 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) — селективний інгібітор НЗКТГ-2, застосовується за наступними показаннями [1]:

1. Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:

- як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;

\*\*Серцево-судинна смерть та госпіталізація з приводу серцевої недостатності і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,71 (95% довірчий інтервал 0,55–0,92) та 0,69 (95% довірчий інтервал 0,53–0,88) відповідно.



- у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.
- 2. Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду.
- 3. Показаний дорослим для лікування ХХН.

### Про компанію «АстраЗенека»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, спрямована на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних напрямках, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та аутоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується в Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів у всьому світі [6].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391-52-82 або за електронною поштою [ukraina@astrazeneca.com](mailto:ukraina@astrazeneca.com).

Відвідайте вебсторінку компанії, щоб більше дізнатися про її діяльність в Україні: [www.astrazeneca.ua](http://www.astrazeneca.ua).



UA-3700 Approved August 2022

### Список використаної літератури

1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена наказом МОЗ України від 16.05.2022 р. № 814, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018 р.
2. Hiddo J., Heerspink L. et al. (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
3. [www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease).
4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/forxiga-2>.
5. KDIGO (2020) Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.
6. [www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html](http://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html).

## Полтавський державний медичний університет і Литовський університет наук про здоров'я: вшанування пам'яті видатного литовського вченого академіка Юргіса Бредікіса (1929–2021)

**В.М. Ждан<sup>1</sup>, М.М. Потяженко<sup>1</sup>, І.А. Бумблїтє<sup>2</sup>, А. Вайнорас<sup>2</sup>, Г.В. Невоїт<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

<sup>2</sup>Литовський університет наук про здоров'я, Каунас, Литва

## Poltava State Medical University and Lithuanian University of Health Sciences: tribute to the memory of the outstanding Lithuanian scientist academician Jurgis Bredikis (1929–2021)

**V.M. Zhdan<sup>1</sup>, M.M. Potyazhenko<sup>1</sup>, I.A. Bumblytė<sup>2</sup>, A. Vainoras<sup>2</sup>, G.V. Nevoit<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

<sup>2</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

15 серпня 2021 р. на 93-му році пішов із життя видатний литовський науковець і громадський діяч, академік **Юргіс Юозович Бредікіс**. Науковці Полтавського державного медичного університету (ПДМУ) і Литовського університету наук про здоров'я (*лит.*: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas — LSMU) шанують пам'ять видатного кардіолога і кардіохірурга, який свого часу навіть зробив операцію відомому українському вченому академіку Миколі Амосову.

Академік Ю. Бредікіс присвятив своє наукове життя питанням експериментальної та клінічної хірургії серця, розробці та застосуванню в медицині нових електронних приладів та математичних методів обробки інформації, питанням медичної кібернетики. Він одним із перших у Радянському Союзі розробив та застосував метод електростимуляції серця.

Ю. Бредікіс був багатогранною людиною і свого часу займав пост міністра охорони здоров'я Литви, був послом Литви в Чехії, Угорщині, Туреччині, створив наукову школу і залишив значну кількість талановитих учнів. Академік Ю. Бредікіс був новатором і популяризатором прогресивних наукових ідей. Його цікавили фундаментальні питання функціонування тканин людського організму. У 2016 р. ним організована лабораторія дослідження квантових полів людини, яка працює і понині.

У 2016 р. Ю. Бредікіс видав науково-публіцистичну монографію «Інший погляд», у якій вперше зробив спробу пояснити широкому колу читачів складні біофізичні феномени організму людини і висвітлив інший, новітній погляд на низку проблемних нерозв'язаних питань фундаментальної науки сучасності. Цим він заволодів серцями ще більшої кількості людей. Монографія стала досить популярним виданням і декілька разів перевидавалася. Зараз колективи вчених із ПДМУ і LSMU працюють над перекладом цієї книги з литовської українською мовою.

Учні і наукові послідовники академіка Юргіса Бредікіса шанують пам'ять видатного вченого і продовжують втілення в життя його наукових задумів.



Academician **Jurgis Bredikis**, an outstanding Lithuanian scientist and public figure, passed away on August 15, 2021 at the age of 93. Scientists of the Poltava State Medical University (PSMU) and the Lithuanian University of Health Sciences (*Lith.*: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas — LSMU) honor the memory of an outstanding cardiologist and cardiac surgeon who once performed an operation on the famous Ukrainian academician Mykola Amosov.

Academician J. Bredikis devoted his scientific life to the issues of experimental and clinical heart surgery, development and application in medicine of new electronic devices and mathematical methods of information processing, issues of medical cybernetics. He was the first in the Soviet Union to develop and apply the method of electrical stimulation of the heart.

J. Bredikis was a multifaceted person. He held the post of Minister of Health of Lithuania, he was the ambassador of Lithuania in the Czech Republic, Hungary, Turkey, he created a scientific school and left a significant number of talented students. Academician J. Bredikis was an innovator and popularizer of progressive scientific ideas. He was interested in the fundamental questions of the functioning of tissues of the human body. In 2016, he organized a laboratory for the study of human quantum fields, which is still working today.

J. Bredikis published a scientific and journalistic monograph «Another View» in 2016. In it, he made an attempt to explain to a wide range of readers a number of complex biophysical phenomena of the human body and shed light on a new perspective on a number of problematic unsolved issues of modern fundamental science. He received considerable appreciation from even more people for this. This monograph was quite popular and was reprinted several times. A team of scientists from PDMU and LSMU are currently working on the translation of this book from Lithuanian to Ukrainian.

Scientific followers of Academician Jurgis Bredikis honor the memory of the outstanding scientist and continue the implementation of his scientific ideas.



# Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги?

О.С. Чабан, О.О. Хаустова

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

**Анотація.** Для населення України в сучасних умовах повномасштабної російської воєнної агресії відзначається паралельне формування як індивідуальної, так і колективної травматизації, що, відповідно, негативно позначається на рівні як індивідуального психосоматичного, так і громадського здоров'я. Війна, яку зараз переживає наше суспільство, ще й в поєднанні з ситуацією постковіду, є ідеальним інкубатором зростання тягаря для громадського здоров'я через психічні розлади. У середньому поширеність посттравматичних стресових розладів (ПТСР) і депресії як серед біженців, так і серед населення, яке залишилося в зоні конфлікту, зростає та сягає до 30%. ПТСР зазвичай співіснує з іншими формами психопатології, і 90% тих, хто пережив ПТСР, мають принаймні одне супутнє захворювання протягом життя. Найбільш поширеними супутніми захворюваннями є депресія, зловживання алкоголем або залежність, інші тривожні розлади, а також психосоматичні порушення. Значущими є міжпоколінні дистресові наслідки війни, коли особливо уразливими контингентами стають жінки та діти, що свідчить про необхідність тривалого родинного медико-психологічного супроводу та реабілітації постраждалих родин. Перед трикутником медичної, психологічної та соціальної допомоги постає завдання комплексного відновлення психосоматичного та психосоціального здоров'я населення України, де найбільш складним та тривалим етапом є саме реабілітація. Ранні діагностичні та лікувальні втручання можуть знизити поширеність ПТСР серед тих, хто зазнав психічної травматизації. Саме тому найбільший тягар та найбільша відповідальність знову лягають на плечі первинної ланки медичної допомоги. При зверненні за первинною медичною допомогою з будь-якого приводу рекомендовано проводити оцінювання наявності ознак ПТСР для всіх, хто пережив травматичну подію (учасників бойових дій, переселенців, біженців, звільнених з полону тощо). Ведення станів, пов'язаних із гострим стресом, ПТСР і горем, у неспеціалізованих закладах охорони здоров'я проводиться відповідно до спеціального посібника з надання такої допомоги (Assessment and Management of Conditions Specifically Related to Stress: mhGAP Intervention Guide Module, v. 1.0), розробленого в рамках Програми дій Всесвітньої організації охорони здоров'я у сфері психічного здоров'я. Пошук можливих ранніх предикторів виникнення ПТСР та ефективних стратегій ранніх втручань одразу після дії психічної травми є одним із ключових аспектів сучасної психіатрії та медичної психології. Однією з останніх розробок є запобігання ПТСР за допомогою короткострокового психологічного втручання в перші кілька годин після травми, а саме «когнітивна блокада» травматичних образів. В Україні має застосовуватися цілісна система трансдіагностичних медико-психологічних травмофокусованих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації постраждалого від дистресу війни населення, що включають управління проблемами плюс інтегральний підхід до подолання стресу. Нагальним питанням постало навчання медиків усіх рівнів медичної допомоги виявленню та ефективній роботі з постраждалими і особливо — ефективній реабілітації.

**Ключові слова:** дистрес війни, цивільне населення, стресорні розлади, посттравматичний стресовий розлад, медична допомога, комплексна реабілітація.

## Актуальність проблеми

Понад 170 млн людей у всьому світі нині постраждали від збройних конфліктів. Серед них понад 70 млн тих, які примусово переміщені в межах своїх країн як внутрішньо переміщені особи або в інші країни як біженці [1–5]. У цій ситуації особливого характеру для постстресового реагування та розладів набувають колективні травми. Наразі у світі відбулася зміна у воєнних діях від традиційних транскордонних воєн під проводом військ до воєн, зосереджених на місцевих громадах і цивільних особах, роблячи їх більш вразливими та залученими у війну [3–6]. Значно зростає тотальність військових конфліктів за кількістю країн, які беруть у них участь, залученого у війни населення та охопленої війнами території. Тренд Індексу інтенсивності війн (інтегральний показник, розрахований Питиримом Сорокіним\*) з кожним століттям зростає (табл. 1).

Таблиця 1. Індекс інтенсивності війн за П. Сорокіним

Століття	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX
Індекс інтенсивності війн	18	24	60	100	180	500	370	120	3080

\*Питирим Сорокін, який емігрував після революції до США, розробив «Індекс інтенсивності воєн» для 8 європейських держав за 9 століть (з 1100 до 1925 р.). Індекс обчислювався з урахуванням таких даних, як тривалість воєн, обсяги застосування збройних сил, кількість убитих і поранених, залучених у війну країн тощо.

Як наслідок, відбулося збільшення кількості загиблих серед цивільного населення з 5% на рубежі XIX ст. до 15% під час Першої світової війни, 65% до кінця Другої світової війни і до понад 90% у війнах 1990-х років, уражаючи більше дітей, ніж солдатів [4, 5]. За аналізом даних 193 країн, війни, найінтенсивніша форма зброй-



них конфліктів, були пов'язані з підвищенням стандартизованої за віком смертності цивільного населення від усіх причин у середньому на 81,5 на 100 тис. населення, що дорівнювало близько 29,4 млн випадків смерті в період 1990–2017 рр. Інфекційні, материнські, неонатальні хвороби, розлади харчування (21,0 млн випадків смерті), неінфекційні захворювання (6,0 млн) та травми (2,4 млн) зумовили збільшення кількості випадків смерті серед цивільного населення, пов'язаних із війнами. Оцінки ефекту були непропорційно вищими для дітей віком до 5 років, незалежно від причини смерті. Після початку війни підвищення смертності зберігалось протягом 2 років для смертності від усіх причин і 3 років для смертності від травм [7].

Збройні конфлікти, примусове переміщення та пов'язані з ними негаразди, такі як бідність, безробіття та соціальна ізоляція, значно підвищують уразливість до психосоціального стресу та поширеність психічних розладів (включаючи депресію, тривогу, постстресові розлади тощо) серед населення, що постраждало від конфлікту, що перевищує 20% [8–11]. Відповідно до аналізу наслідків стресу війни, який охоплював військові конфлікти у світі за період 1989–2015 рр., співвідношення вимушено переміщених осіб та глобальної чисельності тих, хто пережив війну, становило 60:1. Автори зробили висновок, що абсолютна кількість тих, хто пережив війну, які не мігрують і мають посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) та депресію, у багато разів більша за таку біженців, у яких відмічають ці розлади [12].

На відміну від традиційних воєн, у сучасних збройних конфліктах відмічається постійне нехтування Міжнародним гуманітарним правом та Женевською конвенцією [13], що створює ситуації загальної недовіри та розуміння ненадійності сучасних міжнародних гарантій безпеки. Ми пересвідчилися в тому на власному прикладі, коли ціль бойових дій російських військ не обмежується військовими, а масово включає цивільних осіб. Гібридні військові стратегії, дистанційна війна та використання безпілотних літальних апаратів, проксі-винищувачів, масивна пропаганда та дезінформація, спрямована на створення панічного настрою, розгубленості, страху та недовіри тощо, являють собою обличчя сучасної війни [13], що загрожує, калічить та забирає життя цивільного населення України.

## Індивідуальна та колективна психотравма

Війна є екстремальною ситуацією, тобто такою, що виходить за межі звичайного, «нормального людського досвіду». Для окремих груп українців ця ситуація є гіперекстремальною: внутрішні навантаження, які вона викликає, часто перевищують людські можливості, руйнують звичну поведінку і дії, можуть спричинити небезпечні наслідки. Гіперекстремальними можна вважати несподівану втрату близької людини, полон, тортури, насильство (особливо якщо є загроза життю чи цілісності), присутність при загибелі чи травмуванні тощо [1, 2, 21].

Психотравма в умовах надзвичайних та екстремальних ситуацій називають колективними. Колективна травма — це психічна травма, яку отримала група людей будь-якого розміру, аж до цілого суспільства, внаслідок соціальної, техногенної чи екологічної катастрофи або злочинних дій політичних чи інших соціальних суб'єктів. Причини колективних травм: війни; геноцид у різних ви-

явах; катастрофи (техногенні та гуманітарні); стихійні лиха (екологічні катастрофи); соціальні революції і перевороти (державні та військові); депортація або вигнання великих груп людей (наприклад за етнічною чи релігійною ознакою); обмеження свободи великих груп людей (концтабори, рабство); політичні, релігійні та інші репресії; терористичні акти, що викликали суспільний резонанс; вбивство або трагічна загибель суспільних лідерів чи кумирів [14]. Колективна травма не обмежена в просторі, розтягнута в часі й охоплює як прямих, так і непрямих учасників подій травматизації, але об'єднаних єдиною територією, культурою, ментальністю та міжінституціональними взаємодіями. Ряд досліджень колективної травми свідчить про її велике значення не лише для покоління, яке пережило цю травму, але і для наступних поколінь. Так, за даними П.П. Горностаї (2015):

- *Вамік Волкан (Volkan, 1997)* створив психологічну концепцію «вибраної травми», досліджував трансгенерацію травми, розробив терапевтичний підхід до феноменів примітивних психічних станів, розкрив соціально-психологічні корені тероризму, які пов'язані з такими груповими характеристиками, як групова гордість, груповий нарцисизм та іншими груповими проявами;
- *Гілард Хірчбергер (Hirschberger, 2018)* вивчав концепцію колективних травм у зв'язку з концепцією *смислив*, які дозволяють соціальним групам перевизначати, хто вони і куди вони йдуть. Розводив смисли, які є значущими для жертви, і смисли агресора, що полягають у загрозі втрати ідентичності, яка долається шляхом заперечення історії, мінімізації відчуття провини; систематично окреслював процес, який починається з колективної травми, трансформується в колективну пам'ять, яка включає систему смислів;
- *Маркус Брунер (Brunner, 2011)* вивчав проблематику колективних травм з урахуванням психосоціальної реальності до, під час і після травматичної події, яка завжди формує травму. Пробував вийти з дискурсу жертви в описі людських страждань після воєн, геноцидів і переслідувань, розуміючи всі процеси травматизації в суспільному контексті;
- *Маріанна Хірц (Hirsch, 2008)* вивчала постпам'ять, у роботі, присвяченій темі постпам'яті стосовно інформації про Голокост, описала ставлення другого покоління до травматичних переживань, які передавали їх народженню, але які, однак, були передані їм настільки глибоко, що перетворилися на спогади. Це дослідження висвітлило генерацію постпам'яті та її опору на *фотографію* як основний засіб міжпоколінної передачі травми, визначаються «тропи», які найсильніше мобілізують роботу постпам'яті, вивчала роль сім'ї як простору передачі та функцію гендеру як ідіоми спогадів;
- *Джой ДеГрю (DeGruy, 2005)* однією з перших дослідила історичну травму рабства й описала явище, що отримало назву «*посттравматичний рабський синдром*» (ПТРС). У роботі детально проаналізовано багатопокілінну травму, яку переживали і переживають особи афроамериканського походження (перше покоління та їх нащадки). У цій популяції можна спостерігати ознаки ПТРС, який ніхто не виявляв і не лікував. Підкреслюється, що ПТРС має не клінічний, а швидше соціальний характер. Щоб подолати цей синдром, потрібні глибокі соціальні зміни в людях та організаціях,

численні суспільно-політичні заходи щодо подолання нерівності та несправедливості стосовно осіб афро-американського походження. Дослідженню проблеми ПТСР присвячено цілий ряд наукових публікацій (Burrowes, 2019).

Для населення України в сучасних умовах повномасштабної російської воєнної агресії відбувається паралельне формування як індивідуальної, так і колективної травматизації, що, відповідно, негативно позначається на рівні як індивідуального психосоматичного, так і громадського здоров'я. До особливостей сучасної колективної травматизації населення України варто віднести:

- значну соціальну фрустрацію, тому що міжлюдська взаємодія значно більш значима, ніж природні та техногенні чинники;
- необмеженість у просторі (охоплює все населення незалежно від безпосередньої причетності до травматичних подій через механізм віртуалізації);
- неможливість швидкого реагування, його розтягнутість у часі (сучасні події накладаються на 8-річний період війни та додатково підсилюються через міжпоколінну травматичну пам'ять);
- глибоке та колективне відчуття несправедливості того, що відбулося, з усвідомленням невинуватості жертв та неможливістю протистояти, коли об'єктами травматизації стали соціальні групи, а не тільки окремі люди, причому травмованою себе відчуває вся група, навіть ті, хто встиг евакуюватися, кого особисто не торкнулася трагедія (Буча, Гостомель, Ірпінь, Мощун, Маріуполь тощо);
- тривалий характер травматизації (війна продовжується, отже, не настає період опрацювання травми, а в неопрацьованих травмах є багато прихованих психосоматичних наслідків).

Причому індивідуальні та колективна травми потенціуються в суспільстві. А рівень травмування, у свою чергу, посилюється через глибоке групове переживання несправедливості того, що причинами цього стали свідомі чи навмисні дії російських військових (страсти, катування, вигнання тощо), що загинули невинні люди, які навіть не могли чинити опору (загибель на полі бою не така травматична для суспільства, як насильницька смерть у концтаборі чи окупації). Отже, ми вже можемо спостерігати певні наслідки поєднання колективної та індивідуальної травматизації населення України, а саме високий рівень соціальної фрустрації з проявами групоцентризму та схильності до ідеалізації власної соціальної групи; зростання кількості психологічних проблем; порушення психосоматичного здоров'я (посттравматичні стресові порушення та розлади, збільшення числа соматичних хвороб, екзацербация хронічних психічних та/або соматичних розладів).

Одночасно слід розуміти, що психічна травма — поняття значно ширше і варіабельніше, ніж реакція на стрес чи ПТСР, тому що ПТСР — яскравий представник наслідків травми, але він є на диво нечастим (до 20%), проте індивідуальна травма «розчиняється» в мікро- та макротравмах, хімічних та нехімічних адикціях, розладах поведінки, особистості, харчування, дисоціативних станах, тривозі та депресії, паніці, навіть у біполярному афективному розладі, а також у колективній травмі.

В Україні ще немає достатнього розуміння та вивчення впливу саме колективної травми такого масштабу на психічне здоров'я нації. Вже зараз можна започаткувати на-

уково-практичну дискусію на таку тему: «Якщо колективна травма — це аналог лінійної залежності від великої кількості ПТСР, то чи можна вважати суїцидальність та інші варіанти аутоагресії, опосередкованої ПТСР, як лінійну залежність для колективної травми?»

Тоді формула, наприклад, очікуваної суїцидальності для наслідків колективної травми буде мати такий лінійний характер:

$$\text{Колективна травма} = n \wedge \text{ПТСР} = \text{суїцид},$$

де  $n$  — кількість сумарного ( $\wedge$ ) ПТСР.

Але все ж колективна травма відрізняється від індивідуальної за багатьма факторами, а саме: домінуючим архетипом у певній культурі; культурально-ментальним сприйняттям та вихованням на момент травми; видом інформаційних джерел (гротескність картин у першу чергу) та залежністю від швидкості та інтенсивності поширення інформації; культивуванням у соціумі психологічної стійкості чи гнучкості; рівнем соціальної амортизації; символізацією колективної травми в культурі народу тощо.

### Тягар дистресу війни для населення

Війна, яку зараз переживає наше суспільство, ще й у поєднанні з ситуацією постковіду, є ідеальним інкубатором зростання тягара для громадського здоров'я через психічні розлади [13, 15–18]. Такі потужні складні поєднані фактори негативно впливають на психічне здоров'я, одночасно розтягуючи психіатричні послуги до межі та знижуючи нашу здатність реагувати через руйнування інфраструктури та економічний спад. Економічний спад сам по собі створює ризик збільшення числа психічних розладів та рівня самогубств. Цілоком імовірно, що рівень розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, також зростає [19–22]. Такий каскад подій робить дуже ймовірним те, що попит на послуги щодо психічного здоров'я перевищить наявні можливості системи охорони здоров'я. Ми повинні зараз підготуватися до вирішення цього виклику, ретельно проаналізувавши досвід постраждалих від війн країн.

Нещодавнім прикладом, який дозволяє оцінити вплив дистресових наслідків війни на цивільне населення, є Сирія [23, 24]. Воєнний конфлікт у Сирії поставив населення під великий ризик психічного розладу: за даними проведеного опитування 1951 особи віком 19–25 років, у 44% виник ймовірний тяжкий психічний розлад; у 27% — як ймовірний тяжкий психічний розлад, так і всі симптоми ПТСР; у 36,9% — усі симптоми ПТСР і лише у 10,8% не відмічено ані позитивних симптомів ПТСР, ані психічного розладу. Отже, близько 60% населення повідомили про симптоми середнього та тяжкого психічного розладу. Близько 86,6% респондентів зазначили, що війна була основною причиною їх психічних розладів, 46% вважали, що потребують психічної підтримки [23]. Дослідження показало, що 49,9% змушені були змінити місце проживання через війну, а 27,6% —  $\geq 3$  разів. Крім того, 64,3% втратили близьких через війну, а 85,4% мали родича чи близького друга, якому загрожувала війна.

Найбільший внесок у високі показники ПТСР зафіксовано для кількості разів зміни місця проживання через війну, рівень освіти та страждання від звуків війни [23, 24]. Близько 60% студентів у Сирії мають ПТСР та/або проблемний гнів. Переживання  $\geq 2$  травматичних подій значно підвищує ризик ПТСР, а частка жінок із ПТСР була в 4 рази вищою, ніж у чоловіків. Метааналіз 29 дослі-



днів дорослих, які зазнали травми, свідчить, що вплив травматичної події в молодшому віці був важливим фактором ризику ПТСР [24]. Наслідками психологічно-го навантаження сирійських біженців були боязливість, гнівливості, нервозність, розлади сну, відсутність надії на майбутнє, періоди жаху чи паніки. Інші дослідження в Сирії виявили, що здоров'я зубів і геніталій пов'язане з ПТСР та іншими психічними розладами; висока поширеність ларингофарингеального рефлюксу також зумовлена змінними війни; близько 50% населення мали алергічний риніт, спричинений прямими чи непрямими наслідками війни [24].

Хоча біженці є головною проблемою для всіх приймаючих країн, чисельно вони становлять лише невелику частку всіх тих, хто пережив війну у світі. На глобальному рівні набагато більше тих, хто пережив війну, не хочуть або не можуть знайти притулок, а натомість продовжують жити в зоні колишнього або поточного конфлікту. Для цих людей не існує спеціального агентства ООН, як і для біженців, і немає офіційної статистики. Незважаючи на дуже різноманітні висновки щодо поширеності психічних розладів серед біженців, у середньому поширеність ПТСР і депресії не є вищою, ніж серед населення, яке залишилося в зоні конфлікту [25].

Велика кількість випадків ПТСР та/або депресії в осіб, які пережили війну, має серйозні наслідки для відповідних суспільств [12]:

- ПТСР і депресія можуть мати хронічний перебіг і призвести до значних страждань постраждалих осіб, а також їхніх партнерів і сімей;
- розлади, пов'язані з функціональними порушеннями, впливають на ширші міжособистісні стосунки, знижують продуктивність і спричиняють значні загальні втрати на здоров'я;
- дослідження вказує на зв'язок між гнівом, на який не відреагували, і ПТСР, що може бути причиною подальшого домашнього насильства, посилити бажання помститися і таким чином підвищити ймовірність майбутніх конфліктів.

ПТСР зазвичай співіснує з іншими формами психопатології, і 90% тих, хто пережив ПТСР, мають принаймні одне супутнє захворювання протягом життя [26]. Найбільш поширеними супутніми захворюваннями є депресія, зловживання алкоголем або залежність, а також інші тривожні розлади, і є все більше доказів поєднання супутніх захворювань із межовим розладом особистості [27].

У довгостроковому дослідженні (1993–2004 рр.) оцінено психосоматичні скарги та депресивні симптоми у цивільних осіб, біженців та солдатів під час війни та в післявоєнний період у Хорватії. Для біженців і солдатів тривала стресова ситуація зумовила довгострокові наслідки для здоров'я, в основному пов'язані з психосоматичними скаргами. Психосоматичні скарги були домінуючими у солдатів і біженців у всі моменти часу оцінки ( $F=210,30$ ;  $p<0,001$ ). Найвищий рівень депресивної симптоматики в цілому виявили у біженців ( $F=4,17$ ;  $p=0,016$ ). Рівень психосоматичних і депресивних симптомів змінювався з часом. У солдатів зафіксовано значне збільшення психосоматичних скарг з часом, тоді як у біженців — зниження соматизації психічних проявів [28].

Окремо слід наголосити на міжпоколінних дистресових наслідках війни [29–31]. Так, матері, які в дитинстві зазнали тривалого військового конфлікту, повідомили

про нижчий рівень диференціації себе та батьківської самоефективності, ніж їхні колеги. Матері відчули, що досвід дитинства негативно вплинув на їх виховання та батьківську самоефективність, що призвело до тривоги, труднощів у боротьбі зі стресом й іноді посттравматичними симптомами, а також батьківських моделей надмірної опіки, тривоги розлуки та передачі тривоги з покоління в покоління [29]. Такі дані свідчать про необхідність тривалого родинного медико-психологічного супроводу та реабілітації постраждалих родин.

Взагалі у жінок, що пережили чи стали свідками стресових подій, відмічають вдвічі вищий ризик розвитку ПТСР порівняно з чоловіками [32–35]. Дослідження з раннього передбачення виникнення ПТСР свідчить, що поєднання статі з іншими факторами, а саме у жінок із незавершеним середнім рівнем освіти, що мають виражену тяжкість симптомів гострої реакції на стрес та досвід минулих міжособистісних травм, мали на 34% вищу ймовірність розвитку ПТСР [35]. А обидва типи участі у збройному конфлікті — активна (військові в зоні бойових дій) і пасивна (цивільні особи в зоні конфлікту), викликають високий рівень стресу та є додатковими факторами ризику розвитку ПТСР у жінок.

ПТСР характеризується наявністю 4 основних та в той самий час взаємозалежних груп симптомів: повторне переживання травматичних спогадів, активне уникання зовнішніх чи внутрішніх нагадувань про травматичну подію, зміни в когнітивній та емоційній сферах, симптоми надмірного збудження (роздратованість, спалахи гніву, саморуйнівна поведінка, порушення сну), що тривають більше ніж 1 міс після травматичної події [36]. Тягар, який відчуває жінка у зв'язку із симптомами ПТСР, може бути викликаний порушеннями одночасно в декількох сферах — соціальні зв'язки та забезпечення якості життя сім'ї. Порушення психічного здоров'я жінки залишається важливим прогностичним фактором розвитку проблемної поведінки у дітей. Безперервний та резистентний перебіг ПТСР матері є предиктором затримки психічного розвитку, порушень у поведінці та конструктивній комунікації з оточенням у дитини, що чинитиме негативний вплив на її подальше життя [37]. Виявлення матерів з підвищеним ризиком розвитку ПТСР та втручання на ранніх етапах може знизити ймовірність виникнення у їхніх дітей психологічних проблем та психічних порушень [38], така мета знаходиться на межі двох дисциплін — гінекології та психіатрії.

Ризик виникнення психічної патології у дитини є вищим, якщо у матері діагностовано ПТСР. У 7-річному дослідженні ( $n=300$  матерів і 300 дітей) виявлено, що у матерів із депресією і тривогою діти мали подібні проблеми в 7 разів частіше, а у матерів з агресією і ворожістю діти в 4,5 рази частіше мали схожі проблеми із зовнішніми поведінковими проявами. Також діти матерів з ПТСР піддаються вищому ризику затримки розвитку і виникнення поведінкових порушень [37]. Виявлення матерів з найвищим ризиком розвитку ПТСР і проведення ранніх втручань може знизити ймовірність того, що їхні діти зіткнуться з психічними та поведінковими проблемами протягом життя. Виділено певні предиктори для прогнозування ризику ПТСР у матерів [38]: травми в дитинстві; відсутність емоційної підтримки; порушення опанування стресу й адаптації після стресових життєвих подій; загальна кількість симптомів ПТСР після травми.



Гормональний статус жінки також істотно впливає на її стрес-реакцію. Фаза менструального циклу та застосування оральних контрацептивів (ОК) чинять значний вплив на інтенсивність психологічної реакції у відповідь на гострий стрес у здорових жінок опосередковано через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь [39]. Вплив травматичних подій асоціюється з дисрегуляцією цієї осі, що найчастіше відображається у зміні чутливості до кортизолу та в розвитку ПТСР, obsесивно-компульсивного розладу або депресії. Підвищений рівень кортизолу, як правило, пов'язаний з хронічним стресом, а поява та тяжчий перебіг ПТСР часто корелюють зі зниженим рівнем вивільнення кортизолу одразу після травматичної події [40, 41].

Приєм ОК може впливати на адренкортикальну відповідь на психологічний стрес та, як наслідок, має розглядатися як важлива досліджувана змінна [42]. Літературні дані щодо рівня кортизолу у тих, хто застосовує ОК, після впливу гострого стресу все ще є неоднозначними. В одному з досліджень науковці припустили, що ОК знижують рівень кортизолу у сліни (естроген підвищує рівень кортикостероїдів зв'язувальних глобулінів) і, таким чином, знижують вплив стресу на автономну нервову систему в разі дії хронічного стресу [42]. Пізніші дослідження виявили, що у жінок, які приймали ОК, відмічали вищий рівень сироваткового кортизолу порівняно з жінками, які не приймали ОК [43]. Загалом кортизол першочергово пов'язують із суттєвим погіршенням запам'ятовування (відновлення, відтворення спогадів). Виявлено, що в обох групах жінок, що мають природний менструальний цикл (не приймають ОК), кортизол призвів до суттєвого погіршення запам'ятовування, тоді як у жінок, що приймали ОК, достовірно не виявлено такого впливу [43].

Фаза менструального циклу, в якій знаходиться жінка під час травматичної події, статеві гормони, зокрема стероїдні гормони яєчників, мають велике значення в опрацюванні травматичних спогадів. Порушення процесу консолідації травматичних спогадів може бути значним фактором у стресостійкості, а низька кортикостероїдна відповідь на вплив гострого стресу підвищує ризик виникнення ПТСР. Одне з досліджень показало, що у жінок, швидше за все, виникнуть флешбеки, якщо вони були в лютеїновій фазі під час травми. Підвищене вивільнення глюкокортикоїдів, пов'язане з лютеїновою фазою менструального циклу, може зумовити закріплення пам'яті про травматичну подію [44, 45]. Існують дані, які дозволяють припустити, що естроген може відігравати захисну роль у регуляції тривоги. Низький вміст естрогену може бути пов'язаний з підвищеним ризиком виникнення тривожних розладів через нерегульовані реакції страху [46].

Ранні діагностичні та лікувальні втручання можуть знизити поширеність ПТСР серед тих, хто зазнав психічної травматизації. Велике значення мають генетичні та епігенетичні фактори схильності, ранній дитячий досвід перитравматичного дистресу, та певні патогенні механізми, що діють під час травми та у віддалений період. Останні включають психологічні фактори (оцінка типу травми, середовище, в яке потрапляє людина) та ймовірні нейробіологічні механізми, що лежать в основі патогенезу ПТСР [35, 36]. Чим більше предикторів буде відомо науковцям, тим більш специфічні та клієнтоорієнтовані втручання можна буде використовувати. Дійсно, осно-

вними факторами та умовами формування медико-психологічних наслідків військового стресу в Україні є особливості самої травматичної події, наявність негативних «професійних» чинників, певних соціально-демографічних і соціально-економічних характеристик, анамнестичних даних щодо психосоматичного здоров'я, соціально-психологічних та індивідуально-психологічних особливостей [47].

Так, для військовослужбовців основними чинниками психічної травматизації є реальна загроза життю, яка виникала при пересуванні на позиції без відповідного захисту; загроза підриву на вибухових пристроях; загроза загибелі під вогнем снайперів; постійне очікування загострення ситуації; необхідність бачити тіла загиблих та торкатися до них; спілкування з тяжкопораненими. У полонених виявляють інші психотравматичні чинники у вигляді стану невизначеності та невідомості, відсутності вірогідної інформації; небезпеки непередбачуваних дій терористів, тяжких побутових умов, відсутності їжі, води, можливостей задовольнити природні потреби; чуток про значну кількість загиблих у полоні; загроз, що спричиняли думки про розправу та загибель. У біженців психотравматичну дію зумовлювали наступні чинники: невизначеність стану та відсутність достовірної інформації про ситуацію в місті, помешканні; побоювання втрати майна, що залишилося без нагляду; побутова невлаштованість, нестача грошей; відсутність роботи, труднощі влаштування дітей до дитячих садків та шкіл; занепокоєння відносно родичів, які залишилися в місцях бойових дій. Для родичів військовослужбовців патогенними виступають такі фактори: побоювання за життя близьких, які безпосередньо беруть участь у бойових діях; інформація про поранених та загиблих бійців, що несли службу разом з їх родичами [47–50].

Окремою проблемою, з якою стикаються постраждалі від війн країни та яку вже відчула на собі Україна, є велика кількість вибухонебезпечних предметів на територіях, які постраждали від бойових дій. Так, у систематичному огляді проаналізовано велику когорту досліджень щодо прямого психологічного впливу вибухонебезпечних наслідків війни: наземні міни, боєприпаси, що не розірвалися, і покинуті вибухонебезпечні боєприпаси, визнані загрозою для здоров'я з 1990-х років, а прямиий психологічний вплив протипіхотних мін або нерозірваних боєприпасів визнано є значущим. Виявлено коморбідність тривоги та депресії у жертв наземних мін або нерозірваних боєприпасів, підвищення рівня ПТСР, особливо у жінок, а також тривоги та депресії. Поширеність ПТСР серед жертв наземних мін або нерозірваних боєприпасів становила 73,0–100%, поширеність тривоги та депресії — 71–82% [51].

Протипіхотні міни та нерозірвані боєприпаси чинили негативний вплив на внутрішньо переміщене населення та біженців, які повертаються, щодо фізичної безпеки та психологічного здоров'я. Через ефект реверберації виявлено, що забруднення наземними мінами або нерозірваними боєприпасами негативно впливає на соціально-економічний розвиток, продовольчу безпеку, здоров'я та рівень освіти дітей у дослідженнях 7 країн [51]. Разом ці висновки дають картину впливу наземних мін і нерозірваних боєприпасів, яка виходить далеко за рамки поширеності травм і смертності, що робить розмінування та розірвання боєприпасів важливою державною проблемою, яка потребує вирішення.



Психогенні розлади при воєнних діях, соціальних заворушеннях, стихійних лихах, масових катастрофах займають особливе місце у зв'язку з тим, що можуть одначасно виникати у великій кількості людей. Російська військова агресія в Україні призвела до значної кількості загиблих і поранених, а також осіб, які змушені залишити свої домівки та стати біженцями. Ще більше людей, які мешкають поза зоною бойових дій, перебувають у стані тривоги за себе, своїх дітей, родичів, напруженого очікування поганих новин [49, 50]. Цим визначається необхідність вчасної оцінки стану потерпілих, прогнозу розладів, які виявляються, а також проведення всіх можливих (в конкретних екстремальних умовах) корекційно-лікувальних заходів. Існує нагальна потреба в медико-психологічній реабілітації постраждалого від дистресових наслідків війни населення України.

### Надання медико-психологічної допомоги

Отже, перед трикутником медичної, психологічної та соціальної допомоги постає завдання комплексного відновлення психосоматичного та психосоціального здоров'я населення України, де найбільш складним та тривалим етапом є саме реабілітація. «Один з уроків управління всіма кризами — війнами, пандеміями, терористичними атаками, стихійними лихами — полягає в тому, що наша здатність реагувати буде залежати від нашої здатності підтримувати великі популяції в хорошому психічному здоров'ї та зменшувати паніку, поки вщухне буря» [52].

Але попри велику потребу постраждалого внаслідок дистресу війни населення в медико-психологічній реабілітації, наявність таргетної соціальної реклами та великої кількості спеціалізованих чат-ботів, слід відмітити, що потерпілі часто звертаються не до фахівця в галузі психічного здоров'я, а до когось іншого, наприклад, до працівника соціальної служби, закладу первинної медичної допомоги чи у відділення невідкладної допомоги. Одним із симптомів ПТСР є уникання, що утримує людей від візиту до психолога, психотерапевта чи психіатра, і стресорний розлад залишається невиявленим. Саме тому найбільший тягар та найбільша відповідальність знову лягають на плечі первинної ланки медичної допомоги.

Таким чином, при звертанні за первинною медичною допомогою з будь-якого приводу рекомендовано проводити оцінювання наявності ознак ПТСР в осіб з групи підвищеного ризику (військовослужбовці, ветерани, переселенці, біженці, особи, які постраждали внаслідок травматичної події); з поведінкою, що свідчить про наявність симптомів ПТСР; з ознаками тривалих/поточних утруднень або психологічного виснаження (наприклад під час ротації військовослужбовців). Найкращий варіант — організація скринінгу для всіх, хто пережив травматичну подію (учасників бойових дій, переселенців, біженців, звільнених з полону тощо).

Скринінгові опитувальники ПТСР спрямовані на виявлення основних симптомів ПТСР; типу травматичної події, яку пережила особа (ступінь розвитку цього розладу та рівень переживання часто залежать від тривалості та інтенсивності травматичного досвіду); оцінювання впливу травматичної події на людину (наскільки глибоко вона її переживає). Зручний для застосування опитувальник для скринінгу ПТСР наведений в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної, (спеціалізованої)

та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.02.2016 р. № 121) [53], де ≥4 позитивних відповідей свідчать про ймовірність ПТСР та є підставою для уточнення ступеня порушення психічного стану та/або направлення на консультацію до фахівця в галузі психічного здоров'я (табл. 2).

Таблиця 2 Опитувальник для скринінгу ПТСР

№	Запитання	Варіанти відповіді
1	Чи уникаєте ви нагадувань про травматичну подію, уникаючи певних місць, людей або діяльності?	Так Ні
2	Чи втратили ви інтерес до діяльності, яка колись була важливою або приємною?	Так Ні
3	Чи стали ви відчувати себе відділеним або ізольованим від інших людей?	Так Ні
4	Чи втратили ви здатність переживати почуття любові або прихильності до інших людей?	Так Ні
5	Чи почали ви думати, що немає жодного сенсу будувати плани на майбутнє?	Так Ні
6	Чи виникли у вас проблеми із засинанням або сном?	Так Ні
7	Чи стали ви більш нервовим або дратівливим через звичайний шум чи рух?	Так Ні

Багато лікарів в Україні пройшли спеціальні навчальні цикли з оцінки та ведення станів, пов'язаних із гострим стресом, ПТСР і горем, у неспеціалізованих закладах охорони здоров'я відповідно до спеціального посібника з надання такої допомоги (Assessment and Management of Conditions Specifically Related to Stress: mhGAP Intervention Guide Module, v. 1.0), розробленого в рамках Програми дій Всесвітньої організації охорони здоров'я у сфері психічного здоров'я [54, 55]. Основні рекомендації при звертанні за медичною допомогою потенційно постраждалої від дистресу війни особи наступні [54]:

- запропонуйте першу психологічну допомогу. Слухайте, але НЕ примушуйте людину говорити; проведіть оцінку її потреб і побоювань. Допоможіть вирішити її найнагальніші базові фізичні потреби (наприклад знайти притулок, де вона може переночувати) та отримати необхідні послуги та точну інформацію (зв'язатися з родиною та/або службами соціальної допомоги);
- розгляньте можливість навчити постраждалу особу основам управління стресом. Допоможіть їй визначити, які існують позитивні методи копінгу й моделі соціальної підтримки, та розвинути їх;
- проведіть психоедукацію. Поясніть, що люди часто переживають гострий стрес унаслідок впливу надзвичайно сильних стресогенних чинників. Втім, у більшості людей симптоми гострого стресу послаблюються з часом. Не призначайте курсове лікування бензодіазепінами, які перешкоджають опрацюванню та/або дезактуалізації травматичних подій. Запропонуйте особі повернутися для проведення повторного огляду, якщо вираженість симптомів збільшиться або якщо в неї не покращиться стан упродовж 1 міс після події. Під час повторного огляду проведіть оцінку щодо ПТСР та інших розладів психіки;

- зверніть увагу на додаткові стратегії ведення таких станів: безсоння, нічний енурез, гіпервентиляція, значущі медично незрозумілі соматичні скарги тощо;
- під час курації безсоння як симптому гострого стресу застосовуйте вищенаведені загальні стратегії ведення цих симптомів. Також доцільно виключити зовнішні причини безсоння (наприклад шум) та пролікувати можливі фізичні причини (наприклад фізичний біль), навіть якщо безсоння розпочалося одразу ж після стресової події. Надайте поради щодо гігієни сну (в тому числі щодо уникнення застосування психостимуляторів, наприклад кави, нікотину, алкоголю). Поясніть, що в людей часто з'являються такі проблеми внаслідок впливу надзвичайно сильних стресогенних чинників. У виняткових випадках, коли недоступне психологічне втручання (наприклад техніки релаксації, дихання тощо), можна розглянути можливість короткострокового лікування (3–7 днів) дорослих снодійними засобами. Якщо проблема залишається протягом більше ніж 1 міс, проведіть повторну оцінку з метою виявлення супутнього психічного розладу та його лікування, проконсультуйтеся з профільним спеціалістом;
- при виявленні нічного енурезу як симптому гострого стресу в дітей також застосовуйте загальні стратегії ведення таких симптомів. Зберіть анамнез для підтвердження того, що ця проблема з'явилася тільки після стресової події. Виключіть та пролікуйте можливі фізичні причини (наприклад інфекція сечовивідних шляхів), навіть якщо нічний енурез розпочався упродовж 1 міс після потенційно травматичної події. Обов'язково проведіть оцінку психічних розладів і поточних стресогенних чинників батьків/опікунів дитини та запропонуйте відповідне їх ведення. Проведіть психоедукацію: поясніть, що не можна карати дитину за нічний енурез, тому що нічний енурез є звичайною реакцією дітей на пережитий стрес, а покарання є додатковим стресом. Поясніть важливість того, аби батьки залишалися спокійними та емоційно підтримували дитину; навчіть не звертати надто багато уваги на симптом та приділяти дитині позитивну увагу в інший час. Також варто навчити батьків використовувати прості поведінкові втручання (наприклад нагороду дитини, коли вона уникає надмірного вживання напоїв перед сном або ходить у туалет перед сном). Такими винагородами можуть бути додатковий час на ігри, зірочки у спеціальній таблиці тощо. Якщо проблема не зникає упродовж 1 міс, проконсультуйтеся зі спеціалістом;
- коли пацієнт звертається з ознаками гіпервентиляції, зазвичай застосовуйте загальні стратегії ведення симптомів гострого стресу. Втім, обов'язково виключіть та пролікуйте можливі фізичні причини, навіть якщо гіпервентиляція виникла одразу ж після стресової події. Завжди проводьте базове медичне обстеження для виявлення її можливих фізичних причин. У межах психоедукації поясніть, що в людей часто з'являється така проблема внаслідок впливу надзвичайно сильних стресогенних чинників. Зберігайте спокійне ставлення до пацієнта, за можливості усувайте джерела тривоги та навчайте правильному диханню (тобто заохочуйте дихати нормально, не глибше і не швидше, ніж зазвичай). Щодо поширеної при панічних атаках техніки дихання з використанням паперового пакета, вона не є вибором для пацієнтів із серцевими захво-

рюваннями або бронхіальною астмою. Також не варто заохочувати дітей повторно дихати в паперовий пакет. Якщо проблема зберігається упродовж 1 міс, проконсультуйтеся зі спеціалістом.

Інколи в практиці лікаря первинної ланки медичної допомоги зустрічаються пацієнти з ознаками сенсомоторної дисоціації (значущі медично незрозумілі соматичні скарги, не пояснюваний медично параліч, медично непояснювана неспроможність говорити або бачити тощо) внаслідок гострого стресу. При таких станах застосовують загальні стратегії ведення симптомів гострого стресу. Але завжди необхідно провести базове медичне обстеження для виявлення, лікування або виключення можливих фізичних причин проблеми, навіть якщо вона з'явилася одразу ж після стресової події. Потрібно запитати у пацієнта його пояснення причин таких симптомів, визнати його страждання, але водночас важливо уникати підтримки будь-яких підсвідомих переваг, які особа може отримувати внаслідок цих симптомів.

Досить часто, на жаль, стикаємося з пацієнтами, які втратили когось з близьких людей. Витіснення переживань або «заборона на переживання» досить часто призводить до своєрідного оніміння емоційно-почуттєвої сфери, тому багато людей спочатку не відчують усієї глибини цієї втрати. Така реакція — нормальна в умовах війни, коли на людину одночасно впливає кілька травматичних подій, і вона може тривати упродовж тижнів або навіть місяців. Якщо людина не може конструктивно пройти стадію горювання, то це не тільки призводить до витіснення переживань, а може стати причиною психосоматичної хвороби. Не саме по собі горе, але горе, що не було відпущене, пов'язане з розвитком більш серйозних психологічних проблем; вони можуть містити патологічні реакції на горе, депресії та ПТСР. Такі серйозні психологічні проблеми особливо виражені в умовах складних надзвичайних ситуацій, де масштаб руйнувань і соціального безладу створюють ризик накопичення, адже в осіб, які вижили, немає можливості провести процес жалоби своєчасно і належним чином.

Серед патологічних проявів кризи життєвих втрат можна виділити психічні, соматичні та поведінкові: тривале переживання горя (до кількох років); відсутність виявлення страждань упродовж 2 і більше тижнів; слабо виражені емоції; різкі перепади настрою від страждань до самовдоволення впродовж коротких проміжків часу; дратівливість; тяжка депресія, що супроводжується безсонням; постійне напруження, самозвинувачення; поява хвороб психосоматичного характеру, таких як виразковий коліт, ревматичний артрит, бронхіальна астма тощо; зміна чутливості, іпохондрія; надмірна активність як захист від болю втрати; ворожість, спрямована проти конкретних людей; повна зміна стилю життя; стійкий брак ініціативи; зміна ставлення до друзів і родичів; небажання контактувати, відхід від соціальної активності; схильність до самоізоляції; розмови про суїцид, бажання з усім покінчити. Такі стани потребують допомоги профільного фахівця, обізнаного зі специфічними методами допомоги [56].

У формуванні негативних медико-психологічних наслідків дистресу війни, як наголошувалося вище, провідна роль належить травматичній пам'яті [10, 57–60]. Нам важко абстрагуватися від наших почуттів у теперішній ситуації. Коли пацієнти з хронічним головним болем описують його інтенсивність, вони, як правило, покла-



даються на свої відчуття попереднього дня, а не оцінюють силу болю загалом. Те ж саме відбувається з душевними переживаннями та спогадами про травми. Оцінка їх сьогодні відбувається за піковим переживанням вчора. При цьому спрацьовує «ефект зворотної дії»: мозок приймає рішення не на основі реальності, а звертається до попереднього досвіду (пам'яті), з оцінкою його за піковим переживанням [57]. Коли ми обмірковуємо події, наш розум надає перевагу найбільш екстремальному і найпершому досвіду. Це називається «упередженням впливу». Воно також змушує нас зосередитися на головних особливостях будь-якої події та змушує ухвалювати неправильні рішення [10].

Травматична пам'ять складається з трьох компонентів: побаченого — 80–90%, почутого — 10–20%, відчутого — 5–10%. Пам'ять на травматичні події формується не так, як на радісні події: пам'ять на стрес дуже деталізована в предметах, обставинах та фіксації реакції інших людей у момент травматичної події (табл. 3) [10, 57].

**Таблиця 3** Загальні характеристики фізіологічної та травматичної пам'яті

Фізіологічна пам'ять	Травматична пам'ять
Запам'ятовування	Миттєве запам'ятовування або витіснення
Зберігання	Тривале утримання
Відтворення	Настирливе відтворення Приховане відтворення
Забування	Відтерміноване забування
Функціональна (оперативна, короткотривала, довготривала)	Довготривала, дифузна
Органічна, адаптивна	Дезадаптивна

Дослідження щодо медико-психологічних наслідків воєнного стресу дійшли загального висновку про відтерміновані психогенні реакції на психотравму війни: мозок після завершення психотравматичних подій часто починає «карати» себе стражданнями. Оскільки інтрузивні спогади є одним з основних клінічних симптомів ПТСР, вони пов'язані з високим рівнем дис-

тресу у постраждалого. Поняття про подвійні інтерференційні завдання та механізми повторної консолідації спогадів пропонують новий погляд на опрацювання нав'язливої травматичної пам'яті [10]. Згідно з теорією консолідації пам'яті існує часове вікно — кілька годин після травми, протягом яких травматична пам'ять піддається змінам (рисунок).

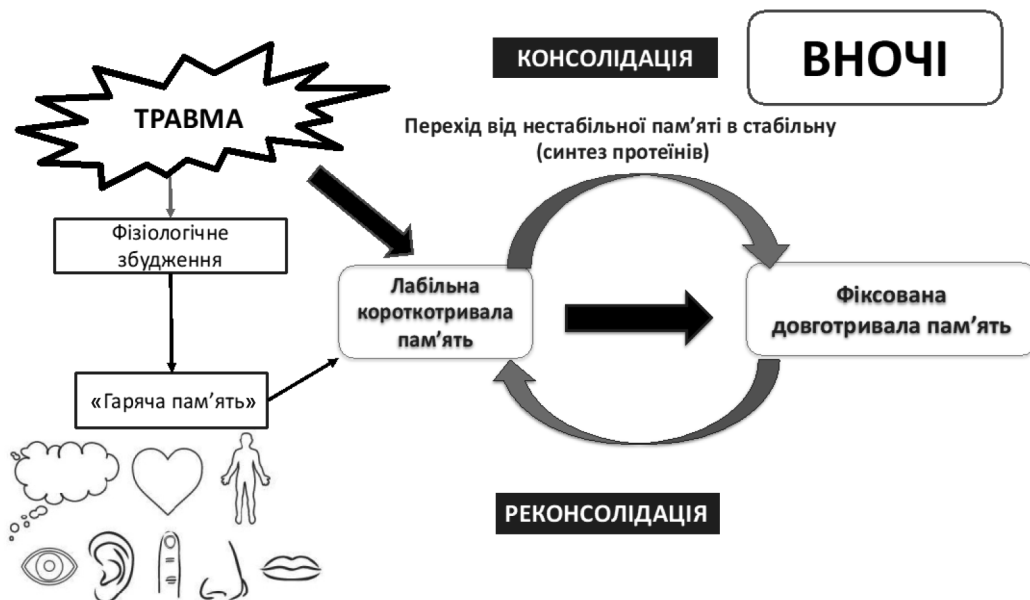
Однією з останніх розробок є запобігання ПТСР за допомогою короткострокового психологічного втручання в перші кілька годин після травми [10, 58–60]. За допомогою візуально-просторових завдань, що активують уяву, під час консолідації пам'яті (в перші години після травми) відбувається конкуренція за ресурси робочої пам'яті, і це перешкоджає формуванню нав'язливих спогадів про травму (інтрузій). Одна доза втручання використовується в якості «когнітивної блокади» травматичних образів, займає близько 25 хв комп'ютерної гри «Тетріс». Загалом інтервенція неодноразово показала свою ефективність — кількість нав'язливих спогадів зменшилася, й аналіз часових рядів показав, що частота інтрузій знижується швидше [59, 60].

Варто додати, що, хоча на цей час травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія є однією з найбільш дієвих при лікуванні ПТСР [10, 14, 53, 61, 64], вона не враховує гетерогенності характеристик осіб, постраждалих від стресу (вік, стать, тип травми, генетичні предиктори, минулий досвід тощо) [32, 33]. Саме тому має застосовуватися цілісна система трансдіагностичних медико-психологічних травмофокусованих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації постраждалого від дистресу війни населення, що включає управління проблемами плюс інтегральний підхід до подолання стресу [61–65].

### Висновки

Для населення України в сучасних умовах повномасштабної російської воєнної агресії відбувається паралельне формування як індивідуальної, так і колективної травматизації, що, відповідно, негативно позначається на рівні як індивідуального психосоматичного, так і громадського здоров'я. Війна, яку зараз переживає наше суспільство,

**Рисунок** Травматична пам'ять як основа формування постстресових розладів



ще й в поєднанні з ситуацією постковіду, є ідеальним інкубатором зростання тягаря для громадського здоров'я через психічні розлади.

Перед трикутником медичної, психологічної та соціальної допомоги постає завдання комплексного відновлення психосоматичного та психосоціального здоров'я населення України, де найбільш складним та тривалим етапом є саме реабілітація. Ранні діагностичні та лікувальні втручання можуть знизити поширеність ПТСР серед тих, хто зазнав психічної травматизації. Саме тому найбільший тягар та найбільша відповідальність знову лягають на плечі первинної ланки медичної допомоги.

В Україні має застосовуватися цілісна система трансдіагностичних медико-психологічних травмофокусованих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації постраждалого від дистресу війни населення, що включає управління проблемами плюс інтегральний підхід до подолання стресу. Нагальним постало питання навчання медиків усіх рівнів медичної допомоги виявленню та ефективній роботі з постраждалими і особливо — ефективній реабілітації.

### Список використаної літератури

- The International Institute For Strategic Studies, «Armed Conflict Database». [acdiiss.org/](http://acdiiss.org/).
- Peace and Security. Bulletin of United Nations. New York: UN, 2020. 36 p.
- Khorram-Manesh A. (2016) Europe on fire; medical management of terror attacks—new era and new considerations. *Bull. Emerg. Trauma*, 4: 183–185.
- Burkle F.M. (2019) Revisiting the battle of solferino: the worsening plight of civilian casualties in war and conflict. *Disaster Med. Public Health Prep.*, 13: 837–841. doi: 10.1017/dmp.2019.77.
- Phelan P. (2011) Fourth generation warfare and its challenges for the military and society. *Defence Stud.*, 11: 96–119. doi: 10.1080/14702436.2011.553105.
- Arakelian M., Bekhrus K., Yarova L. (2020) Prohibited means and methods of armed conflicts. *Amazonia Investiga*, 9: 349–355. doi: 10.34069/AI/2020.26.02.40.
- Jawad M., Hone T., Vamos E.P. et al. (2020) Estimating indirect mortality impacts of armed conflict in civilian populations: panel regression analyses of 193 countries, 1990–2017. *BMC Med.*, 18: 266. doi.org/10.1186/s12916-020-01708-5.
- Roberts B., Fuhr D.C. (2019) Scaling up mental health interventions in conflict zones. *The Lancet Public Health*, 4(10): e489–e490.
- Маркова М.В. (ред.) (2019) Посттравматична психологічна дезадаптація: закономірності розвитку і специфіка клінічних проявів дезадаптивних станів у окремих специфічних груп населення, вразливих до дії макросоціального стресу. Харків, Друкарня «Мадрид», 492 с.
- Vermetten E., Frankova I., Carmi L. et al. (Eds.) (2020) Risk management of terrorism induced stress: NATO Science for Peace and Security Series, Sub-series E: Human and Societal Dynamics, 148. IOS Press. The Netherlands.
- Пінчук І.Я., Табачников С.І., Чабан О.С. (2015) Діагностика та корекція психофізіологічних та психічних порушень здоров'я в післястресовий період. Укр. НДІ соц. і суд. психіатрії та наркології МОЗ України, ДП Укр. НДІ медицини трансп. М-ва охорони здоров'я України. Одеса, Фенікс, 109 с.
- Morina N., Hoppen T. H., Priebe S. (2020) Out of sight, out of mind: refugees are just the tip of the iceberg. An illustration using the cases of depression and posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11: 179.
- Khorram-Manesh A., Burkle F.M., Goniewicz K., Robinson Y. (2021) Estimating the Number of Civilian Casualties in Modern Armed Conflicts — A Systematic Review. *Frontiers in public health*, 9. doi.org/10.3389/fpubh.2021.765261
- Климчук В.О. (2020) Психологія посттравматичного зростання: монографія. Національна академія педагогічних наук України, Інститут соціальної та політичної психології. Кропивницький: Імекс-ЛТД, 125 с.
- Дем'яненко Б.Л., Дем'яненко В.М. (2020) Соціально-стресові розлади у контексті національної безпеки України. Домбровська Я.М.; Бр. ДУ.
- Türközer H.B., Öngür D. (2020) A projection for psychiatry in the post-COVID-19 era: potential trends, challenges, and directions. *Mol. Psychiatry*, 25(10): 2214–2219.
- Galea S., Merchant R.M., Lurie N. (2020) The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention. *JAMA Intern. Med.*, 80: 817–818.
- Pfefferbaum B., North C.S. (2020) Mental health and the Covid-19 pandemic. *N. Engl. J. Med.*, doi.org/10.1056/NEJMp2008017.
- Katikireddi S.V., Niedzwiedz C.L., Popham F. (2012) Trends in population mental health before and after the 2008 recession: a repeat cross-sectional analysis of the 1991–2010 health surveys of England. *BMJ Open.*, 2: e001790.
- Bainbridge J., Carrizales T. (2017) Global homelessness in a post-recession world. *J. Public Manag. Soc. Policy*, 24: 6.
- Coope C., Gunnell D., Hollingworth W. et al. (2014) Suicide and the 2008 economic recession: who is most at risk? Trends in suicide rates in England and Wales 2001–2011. *Soc. Sci. Med.*, 117: 76–85.
- Clay J.M., Parker M.O. (2020) Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? *Lancet Public Health*, 5: e259.
- Kakaje A., Al Zohbi R., Hosam Aldeen O. et al. (2021) Mental disorder and PTSD in Syria during wartime: a nationwide crisis. *BMC Psychiatry* 21: 2. doi.org/10.1186/s12888-020-03002-3.
- Mahmood H.N., Ibrahim H., Goessmann K. et al. (2019) Post-traumatic stress disorder and depression among Syrian refugees residing in the Kurdistan region of Iraq. *Conflict Health*, 13(1): 1.
- Priebe S., Giacco D., El-Nagib R. (2016) WHO Health Evidence Network Synthesis Report 47: Public Health Aspects of Mental Health Among Migrants and Refugees: A Review of the Evidence on Mental Health Care for Refugees, Asylum Seekers and Irregular Migrants in the WHO European Region (HEN Report). Copenhagen: WHO.
- Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E. et al. (1995) Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiat.*, 52: 1048–1060. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012.
- Pagura J., Stein M.B., Bolton J.M. et al. (2010) Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the US population. *J. Psychiat. Res.*, 44: 1190–1198.
- Prorokovic A., Cavka M., Cubela Adoric V. (2005) Psychosomatic and depressive symptoms in civilians, refugees, and soldiers: 1993–2004 longitudinal study in Croatia. *Croat. Med. J.*, 46(2): 275–281.
- Hadar E., Sagron M., Peleg O. (2020) Parenting among mothers exposed to ongoing military conflict in childhood: An exploratory study. *Int. J. Psychol.*, 55(5): 789–800.
- Sveshnikov S., Vocharnikov V. (2022) (Воєнні аспекти протидії гібридній агресії: досвід України) (Military Aspects Of Counteracting Hybrid Aggression: The Experience of Ukraine).
- Droždek B., Rodenburg J., Moyene-Jansen A. (2020) «Hidden» and diverse long-term impacts of exposure to war and violence. *Frontiers in Psychiatry*, 10: 975. doi.org/10.3389/fpsy.2019.00975.
- Франкова І., Чабан О., Бурлака О. та ін. (2019) Гендерні особливості стрес-асоційованих розладів у військовослужбовців в умовах війни в Україні. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 4(3): e0403–04214.
- Breslau N., Anthony J.C. (2007) Gender differences in the sensitivity to posttraumatic stress disorder: An epidemiological study of urban young adults. *J. Abnorm. Psychol.*, 116(3): 607–611.
- McLean C.P., Asnaani A., Litz B.T., Hofmann S.G. (2011) Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J. Psychiat. Res.*, 45(8): 1027–1035.
- Shalev A.Y., Gevonden M., Ratanatharathorn A. et al. (2019) Estimating the risk of PTSD in recent trauma survivors: results of the International Consortium to Predict PTSD (ICPP). *World Psychiatry*, 18(1): 77–87.
- Bryant R.A. (2019) Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*, 18(3): 259–269.
- McFarlane J., Symes L., Binder B.K. et al. (2014) Maternal-child dyads of functioning: the intergenerational impact of violence against women on children. *Matern. Child Health J.*, 18(9): 2236–2243.



38. Symes L., McFarlane J., Fredland N. et al. (2016) Parenting in the Wake of Abuse: Exploring the Mediating Role of PTSD Symptoms on the Relationship Between Parenting and Child Functioning. *Arch. Psychiatr. Nurs.*, 30(1): 90–95.
39. Kirschbaum C., Kudielka B.M., Gaab J. et al. (1999) Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom. Med.*, 61(2): 154–162.
40. Yehuda R., Southwick S.M., Nussbaum G. et al. (1990) Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 178: 366–369.
41. Delahanty D.L., Raimonde A.J., Spoonster E. (2000) Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol. Psychiatry*, 48: 940–947.
42. Bouma E.M., Riese H., Ormel J. et al. (2009) Adolescents' cortisol responses to awakening and social stress; effects of gender, menstrual phase and oral contraceptives, the trails study. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6): 884–893.
43. Walsh K., Nugent N.R., Kotte A. et al. (2013) Cortisol at the emergency room rape visit as a predictor of PTSD and depression symptoms over time. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11): 2520–2528.
44. Kajantie E., Phillips D.I. (2006) The Effects of Sex and Hormonal Status on the Physiological Response to Acute Psychosocial Stress. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2): 151–178.
45. Bryant R.A., Felmingham K.L., Silove D. et al. (2011) The association between menstrual cycle and traumatic memories. *J. Affect. Disord.*, 131(1): 398–401.
46. Glover E.M., Jovanovic T., Norrholm S.D. (2015) Estrogen and extinction of fear memories: implications for posttraumatic stress disorder treatment. *Biol. Psychiatry*, 78(3): 178–185.
47. Цимбалюк В.І. (ред.) (2021) Охорона ментального здоров'я та медико-психологічна реабілітація військовослужбовців в умовах гібридної війни: теорія і практика: монографія. ВСВ «Медицина», 256 с.
48. Chaban O.S., Frankova I.A. (2019) Guilt, shame and social withdrawal in the context of post-traumatic stress disorder. *Likars' ka sprava*, 1–2: 83–92. DOI: doi.org/10.31640/JVD.1-2.2019(12).
49. Маркова М.В., Марков А.Р. (2019) Медико-психологічні детермінанти інформаційно-психологічної безпеки цивільного населення (монографія). Харків, «Друкарня Мадрид», 248 с.
50. Марута Н.О., Маркова М.В. (2015) Інформаційно-психологічна війна як новий виклик сучасності: стан проблеми та напрямки її подолання. *Укр. вісн. психоневрол.*, 23, вип. 3(84): 21–28.
51. Frost A., Boyle P., Autier P. et al. (2017) The effect of explosive remnants of war on global public health: a systematic mixed-studies review using narrative synthesis. *The Lancet Public Health*, 2(6): e286–e296.
52. Manderscheid R.W. (2007) Preparing for pandemic avian influenza: ensuring mental health services and mitigating panic. *Arch. Psychiatr. Nursing*, 21(1): 64–67.
53. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад». [www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_121\\_ukpmd\\_ptsr.pdf](http://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_121_ukpmd_ptsr.pdf).
54. Оцінка та ведення розладів, безпосередньо пов'язаних зі стресом: Модуль посібника mhGAP з надання допомоги. [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250136/9789241505932-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250136/9789241505932-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
55. Assessment and Management of Conditions Specifically Related to Stress: mhGAP Intervention Guide Module (version 1.0). [apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85623/9789241505932\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85623/9789241505932_eng.pdf).
56. Юр'єва Л.М., Носов С.Г., Мамчур О.Й. та ін. (2017) Кризові стани в сучасних умовах: діагностика, корекція та профілактика. [gero.dma.dp.ua/4062/1/%D0%9A%D1%80%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D1%96%D2%0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8%20%D0%B2%20%D1%81%D1%83%D1%87%D0%B0%D1%81%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%D1%83%D0%BC%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%85.pdf](http://gero.dma.dp.ua/4062/1/%D0%9A%D1%80%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D1%96%D2%0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8%20%D0%B2%20%D1%81%D1%83%D1%87%D0%B0%D1%81%D0%BD%D0%B8%D1%85%20%D1%83%D0%BC%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%85.pdf)
57. Bierbrauer A., Fellner M.C., Heinen R. et al. (2021) The memory trace of a stressful episode. *Current Biology*, 31(23): 5204–5213.
58. Iyadurai L., Blackwell S.E., Meiser-Stedman R. et al. (2018) Preventing intrusive memories after trauma via a brief intervention involving Tetris computer game play in the emergency department: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Mol. Psychiatry*, 23(3): 674–682.
59. Kessler H., Schmidt A.C., James E.L. et al. (2020) Visuospatial computer game play after memory reminder delivered three days after a traumatic film reduces the number of intrusive memories of the experimental trauma. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 67: 101454.
60. Frankova I., Vermetten E., Shalev A.Y. et al. (2022) Digital psychological first aid for Ukraine. *The Lancet Psychiatr.*, 9(7): e33.
61. Forneris C.A., Gartlehner G., Brownley K.A. et al. (2013) Interventions to prevent post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Am. J. Prev. Med.*, 44(6): 635–650.
62. Богомолець О.В., Пінчук І.А., Друзь О.В., Хаустова О.О. (2014) Оптимізація підходів до надання психіатричної допомоги відповідно до сучасних потреб учасників бойових дій: Методичні рекомендації. Київ, 46 с.
63. Хаустова О.О. (2015) Психосоціальна реабілітація: проблеми і шляхи вирішення. *Архів психіатрії*, 21(2): 36–42.
64. Qi W., Gevonden M., Shalev A. (2016) Prevention of Post-Traumatic Stress Disorder After Trauma: Current Evidence and Future Directions. *Curr. Psych. Rep.*, 18(2): 20.
65. Асонов Д., Хаустова О. (2019) Розвиток концепції резилієнсу в науковій літературі протягом останніх років. *Psychosom. Med. Gen. Pract.*, 4(4): e0404219.

## Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid?

**O.S. Chaban, O.O. Khaustova**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** For the population of Ukraine, in the current conditions of full-scale Russian military aggression, the parallel formation of both individual and collective traumatization takes place, which, accordingly, hurts the level of both individual psychosomatic and public health. The war our society is currently experiencing, combined with the post-Covid situation, is the perfect incubator for the growing public health burden of mental disorders. On average, the prevalence of post-traumatic stress disorders (PTSD) and depression both among refugees and among the population that remained in the conflict zone is comparable and reaches up to 30%. PTSD commonly co-exists with other forms of psychopathology, and 90% of PTSD survivors have at least one co-morbid condition during their lifetime. The most common comorbidities are depression, alcohol abuse or dependence, other anxiety disorders, and psychosomatic illnesses. The intergenerational distress consequences of the war are significant when women and children become particularly vulnerable contingents, which indicates the need for long-term family medical and psychological support and rehabilitation of the affected families. Before the triangle of medical, psychological, and social assistance, the task of a comprehensive restoration of the psychosomatic and psychosocial health of the population of Ukraine appears, where rehabilitation is the most difficult and long-lasting stage. Early diagnostic and treatment interventions can reduce the prevalence of PTSD among trauma survivors. That is why the biggest burden and the biggest responsibility again falls on the shoulders of the primary health care unit. When applying for primary medical care for any reason, it is recommended to assess the presence of signs of PTSD for all survivors of a traumatic event (combatants, displaced persons, refugees, released from captivity, etc.). Man-



agement of conditions related to acute stress, PTSD, and grief in non-specialized health care facilities is carried out by a unique guide for providing such care (Assessment and Management of Conditions Specifically Related to Stress: mhGAP Intervention Guide Module, v. 1.0), developed within the framework of the WHO Action Program in the field of mental health. One of the key aspects of modern psychiatry and medical psychology is the search for possible early predictors of the occurrence of PTSD and effective early intervention strategies immediately after the impact of mental trauma. One of the latest developments in the prevention of PTSD is through a short-term psychological intervention in the first

few hours after the trauma, namely «cognitive blockade» of traumatic images. In Ukraine, a holistic system of transdiagnostic medico-psychological trauma-focused methods of diagnosis, treatment, prevention, and rehabilitation of the population affected by war distress should be applied, including problem management plus an integrated approach to overcoming stress. An urgent issue has become the training of doctors at all levels of medical care in identifying and effective work with victims and especially effective rehabilitation.

**Key words:** war distress, civilian population, stress disorders, post-traumatic stress disorder, medical care, complex rehabilitation.

**Відомості про авторів:**

Чабан Олег Созонтович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Хаустова Олена Олександрівна — доктор медичних наук, професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

**Адреса для кореспонденції:**

Чабан Олег Созонтович  
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13

**Information about the authors:**

Chaban Oleg S. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of medical psychology, psychosomatic medicine and psychotherapy of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Khaustova Olena O. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of medical psychology, psychosomatic medicine and psychotherapy of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Address for correspondence:**

Oleg Chaban  
01601, Kyiv, Taras Shevchenko ave., 13

Надійшла до редакції/Received: 10.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 12.08.2022

# Медицина в Україні: реальний стан, проблеми, перспективи

**І.В. Демчук**

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Важливою умовою національної міцності є розвиток культури та науки. У розрізі нинішніх подій в Україні може здатися, що розвиток цих сфер не на часі, проте саме культура та наука є фундаментальними силами у формуванні національної ідентичності. Наука в Україні є тією сферою, якій ніколи не приділялося достатньо уваги з боку держави. Як результат, це призвело до зниження престижності наукової сфери, відтоку молодих та перспективних кадрів. Окрім існуючих проблем, повномасштабне вторгнення росії на територію України спричинило значний вплив на всі сфери людської діяльності, у тому числі науку. Постає питання: чи доцільно розглядати поточний стан та перспективи розвитку науки, якщо на сьогодні не забезпечена базова потреба кожного українця в безпеці? Кількамісячний досвід життя в умовах воєнного стану свідчить, що продовження виконання своїх обов'язків тією мірою, як це можливо, є необхідністю на загальнодержавному та індивідуальному рівні. Тому редакція журналу продовжує виконувати свою місію та доносити корисну та актуальну інформацію до наших читачів. Даний оглядовий матеріал покликаний продемонструвати реальний стан науки в Україні не тільки мовою цифр, але й через реальне спілкування з вітчизняними науковцями.

Сьогодні увесь світ вступив у Четверту промислову революцію (Industry 4.0). Завдяки технологіям кордони матеріального, цифрового й біологічного світів стираються. Спектр здобутків технологічного прогресу надзвичайно широкий, і зараз стоїть завдання їх освоїти та впровадити в різні сфери людської діяльності. На офіційному сайті Міністерства освіти і науки (МОН) України систематично оновлюються інформаційно-аналітичні матеріали, які демонструють результати роботи в науково-технічній сфері в Україні. Так, на сайті доступні науково-аналітична записка «Стан науково-інноваційної діяльності в Україні у 2020», аналітична довідка «Реалізація пріоритетних напрямів розвитку науки і техніки та отримані результати у 2020 р. Київ» [1, 2]. Нещодавно також опублікована науково-аналітична доповідь «Результати виконання замовлення МОН України на проведення наукових досліджень та науково-технічних (експериментальних) розробок, інших напрямів бюджетного фінансування сфери наукової і науково-технічної діяльності у 2021 році» [3]. Далі представляємо короткий огляд документів. Більш детально з ними можна ознайомитися на сайті МОН України.

## Інноваційний потенціал України у світових рейтингах

Україна представлена в декількох міжнародних рейтингах, які оцінюють інноваційний потенціал та інноваційну спроможність. Яке ж місце у світі відводиться Україні в різних рейтингах у 2020 р.?

1. Глобальний індекс інновацій (Global Innovation Index) — 45-те місце серед 131 економіки світу (2-ге місце серед країн з доходом нижче середнього). Основою інноваційної спроможності нашої держави є людський капітал, дослідження, знання та технологічні результати.
2. Індекс інновацій Агентства Блумберг (Bloomberg Innovation Index) — 56-те місце серед 60 досліджуваних (46-те місце у 2018 р. та 53-тє — у 2019 р.). Зниження рейтингу порівняно з 2019 р. зумовлено по-

слабленням позиції України за 4 із 7 складових даного індексу: інтенсивність досліджень і розробок, концентрація дослідників, ефективність вищої освіти та патентна активність.

3. Глобальний індекс конкурентоспроможності талантів (Global Talent Competitiveness Index) — 66-те місце з 132 країн. Порівняно з 2019 р. відмічається погіршення таких критеріїв: індекс утримання талантів та виробничі навички співробітників. Однак покращилися критерії ринкової та нормативної можливості та індекс привабливання талантів.
4. Європейське інноваційне табло (European Innovation Scoreboard) — Україна віднесена до категорії «повільних інноваторів», із загальним інноваційним індексом 36% знаходиться на рівні Румунії та поступається решті країн. Найслабшими сторонами є фінанси та підтримка, привабливість дослідницької системи та інтелектуальні активи.

Окремо слід виділити Індекс готовності до передових технологій, який представлений у доповіді Конференції ООН з торгівлі та розвитку (United Nations Conference on Trade and Development — ЮНКТАД) про технології та інновації у 2021 р. Україна має досить високий рейтинг за такими складовими, як рівень освіченості (навичок) населення та дослідницької активності (кількість патентів і публікацій), частка високотехнологічних у промисловому виробництві, разом з тим — низький рейтинг за рівнем інфраструктури інформаційно-комп'ютерних технологій та доступністю приватних компаній до кредитів [1].

## Основний ресурс — це люди

Без людського капіталу неможливий жодний науковий прогрес. На щастя, як демонструють світові рейтинги, сильною стороною України є саме кадри. Разом з тим статистичні дані свідчать про негативну тенденцію і щодо цього аспекту. У 2020 р. наукові дослідження і розробки (ДіР) виконували 769 організацій (на 19% менше, ніж у 2019 р.), зберігається стабільна динаміка зменшення

кількості працівників наукових установ, і у 2020 р. їх чисельність була вдвічі меншою, ніж у 2014 р. Більша частина науковців концентрується в Києві. Варто зазначити, що повномасштабне вторгнення росії на територію України може спричинити більш різке зменшення кількості науковців. Це зумовлено як відсутністю абсолютної безпеки з одного боку, так і відкритістю міжнародної наукової спільноти щодо підтримки українських вчених за кордоном — з іншого (ред.).

### **Фінансування та результати діяльності**

Починаючи з 2013 р., наукоємність внутрішнього валового продукту (ВВП) стабільно знижується, і на 2020 р. цей показник становив 0,41% (при наукоємності <0,9% ВВП наука виконує лише пізнавальну функцію). У країнах Європейського Союзу обсяг витрат на ДіР у ВВП становить 2,2% (у країн з передовою економікою — вище 3%, наприклад у Швеції — 3,4%). Бюджетне фінансування науки в Україні залишається вкрай низьким [1].

Проте варто відзначити деякі позитивні зміни. У 2021 р. обсяги видатків на наукову сферу МОН (у поточних цінах) порівняно з 2020 р. збільшилися за рахунок загального фонду на 34,72%, за кошти спеціального фонду — на 52,41%. У 2021 р. видатки зросли за всіма видами наукових досліджень та науково-технічних (експериментальних) розробок (ДіР) порівняно з 2020 р.: фундаментальні наукові дослідження — на 168,96 млн грн (46,9%); прикладні наукові дослідження — на 357,9 млн грн (65,5%); науково-технічні (експериментальні) розробки — на 29,02 млн грн (33,3%) [3].

Одним із показників активності дослідницької діяльності в країні є кількість наукових публікацій. Так, у базі даних Scopus Україна посідає 42-ге місце з результатом 18,7 тис. публікацій (1-ше місце займає Китай з 763,3 тис. публікацій, 2-ге місце — США з 694,3 тис., 3-тє місце — Велика Британія з 223,8 тис.). При цьому кількість наукових статей українських вчених більша, ніж у вчених з Казахстану, Литви, Латвії, Естонії, Білорусі, Грузії, Молдови. Найбільша кількість наукових статей присвячена темам машинобудування, комп'ютерним наукам, фізиці та астрономії, матеріалознавству, математиці [3]. За даними науково-аналітичної доповіді за 2021 р., кількість статей у наукових фахових журналах, у тому числі тих, що входять до міжнародних баз даних, зменшилася на 26,3 та 12,0% відповідно.

### **Стратегія розвитку Національної академії медичних наук України на період до 2030 р.**

Незважаючи на безпрецедентні події в Україні, переорієнтацію державної політики з метою концентрації медичної науки та впровадження її досягнень задля збереження здоров'я населення України під час війни та в післявоєнний період на початку липня 2022 р. на офіційному сайті Національної академії медичних наук (НАМН) України була оприлюднена Стратегія розвитку НАМН України на період до 2030 р. (далі — Стратегія). Відповідно до викладеного матеріалу ключовими принципами Стратегії є управління результатами, відкритість, єдність науки та практики, відповідність міжнародним принципам.

Першочерговим завданням Стратегії є вирішення фундаментальних проблем галузі, що в подальшому повинні стати підґрунтям для відновлення та збереження здоров'я

населення України (представлено у вигляді 23 пунктів). Більш детально про основні напрями, завдання, шляхи реалізації Стратегії можна дізнатися на офіційному сайті НАМН України.

### **Експерти про реальність української науки**

Сухі цифри свідчать про наявність ряду проблем, які перешкоджають розвитку наукової сфери в Україні. Проте всупереч цьому українська наука (у тому числі медична) не просто існує, але й має певні досягнення. Про поточний стан медичної науки в Україні, перспективи її розвитку в нинішніх умовах, рівень наукових досліджень в Україні ми поговорили з провідними експертами галузі.



**Олександр Волосовець**, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця:

— Всупереч надскладним обставинам в Україні, медична наука виконує своє завдання з оборони

країни. Сьогодні НАМН України не припиняє своєї роботи ні на хвилину, й одразу всі інноваційні розробки провідних науковців галузі (академіка Національної академії наук України В.І. Цимбалюка, академіка НАМН України О.Ю. Усенка, академіка НАМН України І.А. Луріна, академіка НАМН України В.В. Лазоришинця) спрямовуються на фронт. Разом з пріоритетною орієнтацією медичної науки на оборону країни, продовжують працювати й інші напрями. Слід зазначити, що зараз важливо не лише створювати щось нове, але й впроваджувати існуючі розробки у клінічну практику.

На тлі повномасштабної війни росії проти України наукові організації різних країн світу висловили співчуття українському народу, продовжують підтримувати та допомагати нам. Нещодавно Україна отримала статус країни-кандидата на вступ до Європейського Союзу, що відкриває нові можливості для українських науковців. Так, до найвищої інституції медичної освіти Європейського союзу медичних спеціальностей (The European Union of Medical Specialists, UEMS) були прийняті вчені у якості представників від України. Ці події є свідченням поваги міжнародної спільноти до України не лише в аспекті її обороноздатності, але й інших сфер, зокрема науки.

Наука — це динамічна сфера, яка не стоїть на місці та розвивається разом з суспільством та технологіями. Поява нових медичних технологій вплинула і на розвиток науки в Україні. За останні роки ми почали використовувати нові методи дослідження (наприклад, секвенування геному), спостерігаємо розквіт нових напрямів, таких як метаболоміка, протеоміка, впроваджуються сучасні методи лікування із застосуванням інноваційних розробок. Звісно, за умови стабільного державного фінансування наука б розвивалася швидше, однак всупереч цьому амбіційні науковці знаходять можливості (зокрема гранти) для втілення своїх ідей.

Медична наука — це глобальне поняття, тому не потрібно розділяти «зарубіжну» та «українську» медичну



науку. Сьогодні кордони між країнами стираються, і де б людина не працювала, вона робить внесок у науковий прогрес.

Варто відзначити, що якість наукових та клінічних досліджень в Україні є достатньо високою, що дозволяє українським науковцям безперешкодно інтегруватися в міжнародну наукову спільноту. Це ще раз підтверджує глобальність та відкритість медичної науки.

Що стосується наукометричних баз, то це поняття прийшло в Україну близько 5 років тому. До цього часу українські наукові журнали не були інтегровані в міжнародні наукометричні бази. На сьогодні ситуація змінилася, і деякі наукові інститути видають журнали, які індексуються в них. Крім того, роботи наших науковців публікуються в міжнародних наукових журналах, що свідчить про їх високий рівень.

Таким чином, незважаючи на всі випробування, нестачу фінансування, українська наука розвивалася та буде розвиватися. І цей процес не зупинити.



**Тетяна Татарчук**, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»:

— На мій погляд, протягом останніх років українська наука знаходиться в процесі постійного розвитку. Однак в аспекті медичної науки слід відрізнити її фундаментальну та клінічну складову. Звісно, розвиток фундаментального напрямку гальмується в основному через брак коштів. Натомість клінічна наука активно розвивається за ініціативою самих науковців, і вона є дуже прогресивною, конкурентоспроможною та визначальною у світі.

Якщо говорити про майбутні перспективи розвитку медичної науки в Україні, то в першу чергу потрібно сконцентрувати зусилля на розробці стратегії, пріоритетом якої були б залучення молодих науковців, мотивація нових кадрів. Наступним пріоритетом є об'єднання медичної науки з клінічною практикою, що дозволить миттєво інтегрувати нові розробки в практику.

Наступними кроками є міжнародна співпраця, подальша інтеграція у світовий науковий простір, мультидисциплінарний підхід та об'єднання фундаментальної (у тому числі немедичних напрямів) та клінічної науки. Саме об'єднання немедичних (інформаційних технологій, молекулярної біології тощо) та медичних напрямів не вистачає українській науці, і на це варто звернути увагу. У всьому світі практикується близьке розташування медичних кампусів поряд з технічними, фізико-математичними, щоб студенти в живому спілкуванні мали можливість обмінюватися своїми ідеями та разом вирішувати певні питання та проблеми.

Дійсно, суттєвою проблемою медичної науки на сьогодні є недостатність фінансування. Однак якщо науковець має розуміння того, що він робить, і бажання це робити — з'являються ресурси. Це перш за все міжнародні гранти, які становлять значний обсяг фінансування наукових досліджень у світі.



**Галина Федєнко**, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»:

— Поточний стан усіх сфер в Україні, у тому числі науки, дуже складний. Але незважаючи на це, наукові установи, хоч із певними обмеженнями, але продовжують працювати. Зокрема, Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України не припиняв свою роботу і продовжує виконувати планові завдання.

Загальновідомо, що українська наука завжди фінансувалася за залишковим принципом. Та попри це наука розвивалася, і навіть зараз ми вбачаємо перспективи її розвитку. Основним ресурсом у цьому напрямку є збереження людського потенціалу. Від початку війни більшість молодих науковців залишилися в Україні і продовжують працювати в інституті. А ми, зі свого боку, продовжуємо в повному обсязі виплачувати заробітну плату та забезпечувати умови для їх подальшого професійного зростання.



**Валентин Парій**, доктор медичних наук, професор, академік Академії наук вищої освіти України, завідувач кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця:

— В Україні є багато талановитих молодих та досвідчених науковців. Однак, на мою думку, теперішній стан та формат вітчизняної науки потребують змін, зокрема відокремлення науки та практики. НАМН України, яка є основною медичною науковою установою, включає як науково-дослідницькі, так і клінічні підрозділи, тобто є науково-практичним центром. Такий формат роботи розходиться із системою реформи охорони здоров'я. Тому я вважаю, що реструктуризації потребують насамперед медичні наукові підрозділи.

Клінічні дослідження — це окремий напрям медицини, який потрібно відокремлювати від традиційної науки. Я вважаю, що даний напрям в Україні ще не досконалий. Проте його потрібно розвивати, щоб він відповідав високим міжнародним стандартам.

Щодо перспектив розвитку медичної науки в Україні я оптиміст. Основним ресурсом в Україні є люди, і держава повинна докладати максимум зусиль, щоб зберегти ці ресурси всередині держави. Ми маємо приклад успіхів в інших галузях, таких як ІТ-сфера, технічні напрями, фізика, математика тощо. Що стосується медичної науки, то, на мій погляд, вона потребує кардинальних змін, зокрема у фінансовому аспекті та технічному забезпеченні (наприклад модернізація лабораторій). Основним напрямом фінансування наукових досліджень повинні бути гранти.

Якщо говорити про фахові медичні видання, то за останні роки почали з'являтися журнали, які дійсно відповідають заявленим міжнародним стандартам. На сьогодні їх небагато, проте процес запущений. Однак вклю-

чення видання до міжнародних наукометричних баз потребує значних інвестицій та часу, тому цей процес може дати свої результати лише в довгостроковій перспективі.



**Андрій Безносенко**, кандидат медичних наук, головний лікар Національного інституту раку:

— Загалом медична наука має два великі підрозділи: фундаментальну (лабораторну) та клінічну науку. Фундаментальна наука в усьому світі потребує залучення значних фінансових ресурсів. Українська фундаментальна наука, відверто кажучи, не є передовою у світі, і єдиним допоміжним інструментом у її розвитку є міжнародні гранти, зокрема Horizon 2020. Також у 2018 р. Урядом України був створений Національний фонд досліджень, однак медичних проєктів у ньому дуже мало. Що стосується клінічних досліджень, зокрема за підтримки фармацевтичних компаній, то такі у нас проводяться. Однак потрібно розуміти, що це є пасивна наука, тому що центр прийняття рішень знаходиться в штаб-квартирах великих фармацевтичних компаній, а не в Україні. Некомерційних клінічних досліджень в Україні мало, оскільки виділених державою коштів вистачає лише на заробітну плату, а витрати на дослідження лягають на плечі науковця.

Україна має потенціал щодо підготовки наукових кадрів у закладах вищої освіти (ЗВО). Разом з тим не весь цей потенціал реалізується у вигляді наукових досягнень саме в Україні. До прикладу, нещодавно українка Марина В'язовська отримала найпрестижнішу нагороду з математики. Ступінь бакалавра вона отримала в українському ЗВО, магістра — в Німеччині, а на момент нагородження працює у Швейцарії. Виникає питання: чому вона продовжила навчання за кордоном, а не реалізувала свій потенціал в Україні?

Насправді в Україні є можливості для розвитку, і війна стала тригером змін. Але чи є запит наукової спільноти на зміни?

Ні для кого не секрет, що для української науки досі характерні патерналізм, конформізм, відсутність здорової внутрішньої та зовнішньої конкуренції, виникають і прояви булінгу за віковими та гендерними ознаками. Це створює негативний емоційний фон для молодих науковців, що разом з іншими факторами аж ніяк не сприяють їх бажанню професійно розвиватися в Україні.

Ще хочу кілька слів сказати про фахові наукометричні видання. Очевидним є те, що для українських науковців потрапити до журналів квартиля 1–2 неможливо, якщо це не дослідження рівня «вакцини від COVID-19». В онкології для того, щоб потрапити в журнал такого рівня, може знадобитися кілька, якщо не десятки років. В Україні повинні бути видання з достойним складом редакційної колегії та високим рівнем рецензування. Однак міжнародні наукометричні бази висувають дуже жорсткі вимоги до наукових видань, які виконати вкрай складно. Нині кожен навчальний та науковий заклад в Україні має своє видання (а іноді і кілька). Але число цих видань нічого не говорить про їх якість. Варто зазначити, що в Україні наукових установ більше, ніж у США. Конкуренція «за кількість» є проявом радянського підходу в стилі «вище, сильніше, швид-

ше». Якщо ж ми хочемо вийти на світовий рівень, нам пора змінюватися.

Отже, у деяких аспектах думки експертів можуть відрізнятися. Але всі вважають, що основним потенціалом розвитку науки в Україні є молоді вчені, а отже, необхідно створювати умови для реалізації їх амбіцій всередині країни. Звісно, велика кількість молодих вчених виїжджають за кордон у пошуках кращих умов для втілення своїх ідей. Однак частина експертів зазначили, що багато молодих науковців продовжують свою діяльність в Україні, незважаючи на війну та обмежені можливості щодо реалізації нових проєктів. Отож, наша редакція поспілкувалася з молодими науковцями, які розповідають про основні виклики та можливості їх професійного зростання.

**Наталія Горбань**, доктор медичних наук, завідувач відділення медичних та психосоціальних проблем здоров'я сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»:

— Слід констатувати, що на сьогодні наша країна знаходиться в безпрецедентних нових для себе кризових умовах, що, безперечно, вплинуло на всі галузі життя українців, у тому числі й на українську медичну науку. Але навіть у таких складних соціально-економічних умовах наші науковці продовжують працювати, розробляючи нові діагностичні методики та способи лікування, що дозволяє синтезувати галузеві протоколи надання якісної медичної допомоги, які ґрунтуються на засадах доказової медицини, з інтеграцією зарубіжного досвіду.

Тривалий час молоді науковці в Україні мають ряд перманентних проблем — фінансові негаразди, непростий шлях у рамках наукової вертикалі, недостатній рівень знань іноземної мови тощо, що тягнуло за собою поступову втрату мотивації у частини з них. Але слід зазначити, що події останнього півріччя, пов'язані з війною, стали тим «вікном можливостей», яке значно підвищило шанси вирішити вищеперелічені проблеми та допомогти науковій молоді.

Так, наразі багато міжнародних асоціацій, навчальних платформ надають українським науковцям безкоштовні доступи, великі знижки на проходження стажування, відкритий доступ до іноземних бібліотек, архівів; з'явилася реальна можливість опанування мов. Зарубіжні об'єднання надають гранти, проводять конкурси саме для підтримки молодих науковців та наукових установ з метою швидшого відновлення та підтримки під час війни.

Окремо хочу виділити достатньо «молоду», але вкрай актуальну, на мій погляд, проблему сучасного науковця — недостатнє розуміння та значення власних «soft/hard skills», що також у сучасному світі може бути вирішено в рамках тренінгів, роботи з літературою.

Досягнення українських вчених завжди займали високий рівень на міжнародній арені, а останніми роками, коли відмічається колабораціоністська робота із представниками українського бізнесу, такі партнерські моделі виявили високу ефективність та зацікавленість з боку іноземних колег.

Важливо, що український вчений, на мій погляд, — це людина креативна, прогресивна, спрямована на результат — саме такі люди мають бути на міжнародній науковій арені.

**Антоніна Калмикова**, лікар-дерматопатолог, PhD-студент Карлового університету, Прага, Чеська Республіка:

— Якщо коротко описати поточний стан медичної науки в Україні, то я не думаю, що вона існує в тому вигляді,

як це повинно бути. Донедавна в Україні були лише невеликі осередки науковців, які дійсно займалися наукою, публікувалися в зарубіжних журналах з високим імпаکت-фактором. На жаль, більшість таких осередків припинили свою роботу, в основному через зовнішній тиск застарілої системи та відсутність будь-якого заохочення з боку держави. А ті «спорадичні» осередки справжньої медичної науки, які залишилися, продовжують існувати не тому, що їм допомагають, а тому, що не заважають. Слід зазначити, що ми часто спостерігаємо те, що медична наука «працює в інтересах фармацевтичних компаній», тому це важко назвати наукою як такою.

В Україні жодна робота молодого науковця не має достатнього фінансування. Більшість молодих кадрів змушені виконувати наукові роботи, опираючись виключно на власний ентузіазм, або ж обирають шлях продовження своєї діяльності за кордоном. Однак брак фінансування науки в Україні не є основною проблемою. До діючого міністра освіти і науки в українських вчених досі залишається багато питань, зокрема щодо академічної доброчесності. Саме він визначає вектор розвитку науки в Україні. І поки він займає цю посаду, марно очікувати на реальні позитивні зміни. Я вважаю, що найбільшою та найважливішою проблемою є існуюча система науки та освіти в Україні.

Потрібно звернути увагу ще на один аспект, а саме результат роботи науковця. Якщо я лікар-патолог, то моя робота — встановити діагноз. Якщо я встановлюю діагноз, то я працюю. Для того щоб бути науковцем, недостатньо працювати на кафедрі університету чи в науково-дослідному інституті. Науковець у ході своєї діяльності повинен показувати певний результат, і цим результатом є публікація статті в наукометричному журналі з прийнятним імпаکت-фактором, і бажано — в англомовному виданні. Чому англомовному? Тому що мовою сучасної науки є англійська, і якщо науковець публікується виключно у вітчизняних журналах, то оцінити якість такого дослідження майже нереально. Бо здебільшого це публікація заради публікації. На жаль, в Україні не існує видавництва з редакційними колегами, що могли б компетентно та критично оцінити якість публікації.

І наостанок: багато українських науковців уже інтегрувалися в міжнародний науковий простір, і це при тому,

що глобально українська наукова система цього ще не зробила. Але це слід сприймати не як досягнення української науки, а як відтік молодих науковців за кордон.

## Висновки

Українська медична наука переживає складні часи і, незважаючи на ряд негативних зовнішніх обставин, продовжує виконувати свою роль у забезпеченні обороноздатності країни: вчені постійно взаємодіють з воїнами, постачають їм нові медичні розробки та методичні вказівки щодо надання медичної допомоги в зоні бойових дій. На тлі пандемії COVID-19 медична наука також не припиняла виконувати свої завдання, попри складні умови. Основними проблемами медичної науки в Україні залишаються брак фінансування, застаріла система, яка потребує модернізації, недостатній рівень знання англійської мови, несприятливі умови для професійного зростання молодих науковців. Як результат, відтік кадрів стає не поодиноким явищем, а масовим. Звісно, багато вчених продовжують свою діяльність в Україні, незважаючи на надскладні умови, але це відбувається «всупереч», а не «завдяки». Усі сфери людської діяльності глобалізуються, і наука — не виняток. З'являється все більше можливостей для молоді за кордоном, міжнародні інститути стають все більш відкритими для науковців. Втримати науковців всередині країни стає надскладним завданням.

Що з цим робити? Змінюватися. Тільки системні рішення приречені на результат. Війна в Україні закінчиться, і для її відбудови необхідні світлі «уми». Тож постає риторичне питання: наука не на часі?

## Список використаної літератури

1. Писаренко Т.В., Куранда Т.К., Кваша Т.К. та ін. (2021) Стан науково-інноваційної діяльності в Україні у 2020 році: науково-аналітична записка. Київ, УкрІНТЕІ, 39 с.
2. Аналітична довідка «Реалізація пріоритетних напрямів розвитку науки і техніки та отримані результати у 2020 р.» підготовлена авторським колективом Державної наукової установи «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» Міністерства освіти і науки України.
3. Писаренко Т.В., Куранда Т.К. та ін. (2022) Результати виконання замовлення МОН України на проведення наукових досліджень та науково-технічних (експериментальних) розробок, інших напрямів бюджетного фінансування сфери наукової і науково-технічної діяльності у 2021 році: науково-аналітична доповідь. Київ, УкрІНТЕІ, 109 с.



# Приборкай енергію ХВИЛІ



## ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів <sup>1,2</sup>
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії <sup>3-5</sup>



UA-LEVIMI-04-2019-016

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ  
Діюча речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на вентрильно-синапсальний рівень Са<sup>2+</sup> шляхом часткового пригнічення току через Са<sup>2+</sup> канали N-типу і зниження вивільнення Са<sup>2+</sup> з інтраейрональних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцину-регульованого току, зумовлене дією цинку і Zn-карбонілами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тандемі мозку, місця зв'язування є білок синаптичний везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лювовані парціальних нападів з без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких епірше діагностовано епілепсія. Як додаткова терапія при лювовані парціальних нападів з без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсія, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на цілопатичну генералізовану епілепсія. Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції. Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судоми, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожність, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання: астенія/стомлюваність тощо Категорія відпуску. За рецептом РП МОЗ України. Таблетки: НДЖН 11390/01/01, НДЖН 11390/01/02, Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: НДЖН 11390/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan;4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tonekaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J. et al. The clinical efficacy and safety of levacetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689-94. 6. Щопижевник АПТЕКА, <http://www.apteka.ua>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)

# Стартова монотерапія пацієнтів з епілепсією — запорука подальшого терапевтичного успіху

А.Є. Дубенко<sup>1,2,3</sup>, М.В. Набока<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна

<sup>2</sup>МЦ «Нейрон», Харків, Україна

<sup>3</sup>Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3», Харків, Україна

**Анотація.** Умовою успішності першої монотерапії епілепсії в першу чергу є відповідність протиепілептичних препаратів (ПЕП) типу нападу і формі епілепсії. У дорослих пацієнтів тип нападів у більшості випадків є визначальним показником, але форму епілепсії також слід враховувати. Безумовно, ці параметри дуже пов'язані між собою, але клініцисту для адекватного вибору слід враховувати всі клінічні особливості пацієнта. Вибір ПЕП слід робити не тільки відповідно до типу нападу та форми епілепсії, також треба розуміти, що виділяють препарати першої та другої лінії і, що особливо важливо, є препарати, які не слід призначати в певних клінічних ситуаціях. При призначенні першої монотерапії перевагу слід надавати новим ПЕП, які мають набагато кращий спектр безпеки та переносимості. Дуже важливим фактором успішності стартової монотерапії є призначення ПЕП в адекватних дозах. Проблеми вибору першої монотерапії є вкрай актуальними в клінічній практиці. Ефективність адекватної першої монотерапії становить близько 45–60%. Саме ефективність та переносимість першої монотерапії визначають комплаєнтність у подальшому. Пацієнти в першу чергу звертають увагу на відсутність побічних ефектів на початку прийому препаратів, оскільки ще не мають великого досвіду негативного впливу нападів на якість життя. Саме адекватний вибір першої монотерапії сприяє зменшенню кількості пацієнтів із вторинною фармакорезистентністю до ПЕП і, як наслідок, — зменшення кількості хворих з інвалідністю.

**Ключові слова:** епілепсія, епілептичний напад, монотерапія, протиепілептичні препарати, ефективність лікування.

Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy — ILAE) у 2014 р. дала наступне визначення епілепсії, яке є актуальним і на даний час [1]:

Епілепсія — це хвороба головного мозку, яка визначається будь-якою із наступних умов:

1. Принаймні два неспровокованих (або рефлексорних) напади з інтервалом >24 год.

2. Один спровокований (або рефлексорний) напад та ймовірність подальших нападів, подібна до загального ризику рецидиву (щонайменше 60%) після двох неспровокованих нападів, упродовж наступних 10 років.

3. Діагностика епілептичного синдрому.

Це є розширена та удосконалена дефініція, яка базується на попередньому визначенні 2005 р. [3]. Безумовно, застосування обох цих визначень, встановлення діагнозу епілепсії та початок лікування пацієнтів можливі лише у випадках, коли є впевненість у тому, що напади є епілептичними.

Згідно з концепцією цього визначення епілепсія існує після принаймні одного неспровокованого нападу, коли є високий ризик його повторення, хоча реальний ризик підлягає обговоренню. Після одного неспровокованого нападу ризик повторного становить 40–52% [3]. При двох неспровокованих нефебрильних нападах ризик мати ще один впродовж 4 років становить 73% з 95% довірчим інтервалом 59–87%, що далі представлено як вірогідність близько 60–90% [4].

Слід пояснити деякі особливості цього визначення порівняно з попереднім.

Чому у визначення додали фразу «що виникають з інтервалом >24 год»? Напад, який спровокований тим-

часовим фактором, що впливає на нормальний мозок і тимчасово знижує судомний поріг, не враховується при діагностиці епілепсії. Термін «спровокований напад» можна розглядати як синонім «реактивного нападу» або «гострого симптоматичного нападу» [1, 5]. При цьому слід відзначити, що етіологію не слід плутати з провокаційними факторами, оскільки деякі етіологічні чинники призводять до стійкої схильності до нападів. Пухлина головного мозку, наприклад, може викликати у людини епілептичний напад, але не як тимчасове ураження, тобто це буде не спровокований напад, а напад, що має етіологію, і мова може йти про симптоматичну епілепсію.

Стан рецидивуючих рефлексорних нападів, наприклад, у відповідь на фотостимуляцію, являє собою спровоковані напади, які проте визначаються як епілепсія. Незважаючи на те що напади є спровокованими, тенденція багаторазово реагувати на такі стимули нападами відповідає концептуальному визначенню епілепсії, оскільки рефлексорні епілепсії пов'язані зі стійкою аномальною схильністю до таких нападів [6]. Безумовно, межа визначень «спровокований» і «неспровокований» напад є досить неточною, але зазвичай зрозумілою для клініцистів.

Що стосується постулату щодо високого ризику рецидиву після поодинокого епілептичного нападу. Його мета полягає в тому, щоб урахувати клінічні ситуації, коли лікарі призначають протиепілептичні препарати (ПЕП) після одного неспровокованого нападу через дуже високий ризик рецидиву. Ризик рецидиву в більшості випадків невідомий. Проте якщо лікар впевнений, що у хворого з одним нападом наявне ураження, яке спричинило стійку схильність до неспровокованих нападів

з ризиком, порівняним з особами, у яких було два неспровокованих напади, то діагноз «епілепсія» обґрунтований [7]. Перегляньте визначення не зобов'язує лікаря вказувати ризик рецидиву в кожному конкретному випадку. За відсутності чіткої інформації про ризик рецидиву або навіть у разі наявності такої інформації діагноз епілепсії апіорі встановлюють тільки після другого неспровокованого нападу. З іншого боку, якщо доступна інформація вказує на те, що ризик другого нападу перевищує такий, характерний для епілепсії (близько 60%), можна вважати обґрунтованою наявність епілепсії після першого нападу. Діагностика епілепсії після одного неспровокованого нападу при високому ризику рецидиву може зумовити або не зумовити прийняття рішення про початок лікування. Запропоноване практичне визначення може забезпечити підтримку лікаря, який бажає лікувати пацієнта з високим ризиком рецидиву після одного неспровокованого нападу [1, 2].

Що стосується епілептичних синдромів, по-перше, слід відзначити, що мова йде не про симптоматичну епілепсію, а про особливі стани, які мають специфічну клінічну та електроенцефалографічну картину. Звичайно неможливо казати, що пацієнт має епілептичний синдром, але не має епілепсії. Якщо існують докази наявності синдрому епілепсії, то можна вважати наявність епілепсії, навіть якщо ризик наступних нападів є низьким [8].

Маємо враховувати дефініції та рекомендації ILAE, але для того, щоб розпочати лікування епілепсії, треба встановити діагноз «епілепсія».

З усім розумінням ступеня стигматизації пацієнтів з епілепсією, стигматизації навіть самого діагнозу «епілепсія», необхідно відзначити, що для початку довготривалого лікування пацієнтів з епілептичними нападами ПЕП має бути встановлений саме цей діагноз.

Встановлення діагнозу «епілепсія» потребує його правильного формулювання. По-перше, слід зазначити форму епілепсії. Якщо симптоматична — вказати етіологію (постравматична) або в результаті того чи іншого ураження головного мозку, або генетичного, метаболічного імунного розладу. Можливо спочатку вказати етіологію (віддалені наслідки тяжкої черепно-мозкової травми) із симптоматичною епілепсією (але не з епілептиформним синдромом, судомним синдромом і т.п.). Слід відзначити, що етіологічний фактор може бути не поодиноким. Також має бути розуміння, що на початку захворювання форма епілепсії може бути невизначеною — епілепсія з невідомою етіологією (криптогенна епілепсія за старою класифікацією), а потім після дообстеження та спостереження за станом пацієнта може бути визначена та деталізована. Далі слід встановити тип нападу, але при первинній діагностиці епілепсії можливо не вказувати його, якщо він не визначений, з подальшим уточненням після отримання додаткової інформації — відеофіксації нападу, більш ретельного опису нападів оточуючими, даних відеоелектроенцефалографічного моніторингу, повторних даних електроенцефалограми тощо. За наявності частих різних неклассифікованих випадків — можливий запис «із поліморфними нападами», але в подальшому бажаним є уточнення типу нападів.

Коли будуть зрозумілими клінічний перебіг та інші симптоми епілепсії, можливо вказати частоту нападів (з частими нападами), уточнити клінічний перебіг епілепсії (фармакорезистентність, схильність до серійності нападів, стійка ремісія, при тривалій відсутності нападів

падів можливо вказати на наявність медикаментозної або немедикаментозної ремісії, оцінка постіктального періоду, якщо необхідно, тощо) і далі зазначити інші прояви епілепсії — деменція, психогенні неепілептичні стани, дисфорія, зміни особистості й поведінки, депресивна симптоматика, наявність різних неврологічних симптомів (вторинна інтракраніальна гіпертензія, пре- або постіктальна мігрень, постіктальний параліч Тодда тощо). Але це майже неможливо при первинній діагностиці епілепсії на етапі прийняття рішення про початок лікування.

Отже, пацієнту встановлено діагноз «епілепсія» і прийнято спільне рішення почати лікування ПЕП. Початок лікування пацієнтів з епілепсією можливий лише у випадках, коли є впевненість у тому, що напади є епілептичними [9]. Ця публікація не має на меті описувати увесь складний процес диференційної діагностики пароксизмальних станів, але наголосити на необхідності впевненості в епілептичному характері нападів у пацієнта є необхідним.

Процес вибору терапевтичної тактики у дітей та дорослих має певні відмінності, далі зупинимося на початку лікування дорослих пацієнтів.

Лікування дорослих пацієнтів з епілепсією починають з монотерапії препаратом вибору першої лінії. Ефективність лікування оцінюють через 3 міс після досягнення терапевтичної дози препарату. Оцінка ефективності протягом меншого періоду не дозволяє визначити ефективність ПЕП і призводить до частішої її зміни і розвитку вторинної фармакорезистентності. При виборі ПЕП першої лінії необхідно пам'ятати про найчастіші побічні ефекти, які можуть погіршити якість життя хворих більшою мірою, ніж наявність епілептичних нападів. При розвитку неприйнятних побічних ефектів можливо є заміна препарату для стартової монотерапії, але слід пам'ятати, що багато побічних ефектів є такими, що минають протягом деякого часу при уповільненні титрації лікарського засобу або просто при довготривалому прийомі. При ефективності та хорошій переносимості першого призначеного ПЕП його рекомендують застосовувати тривало в терапевтичних дозах протягом 3 років. Цей термін можливо подовжити, але його зменшення є недоцільним [9].

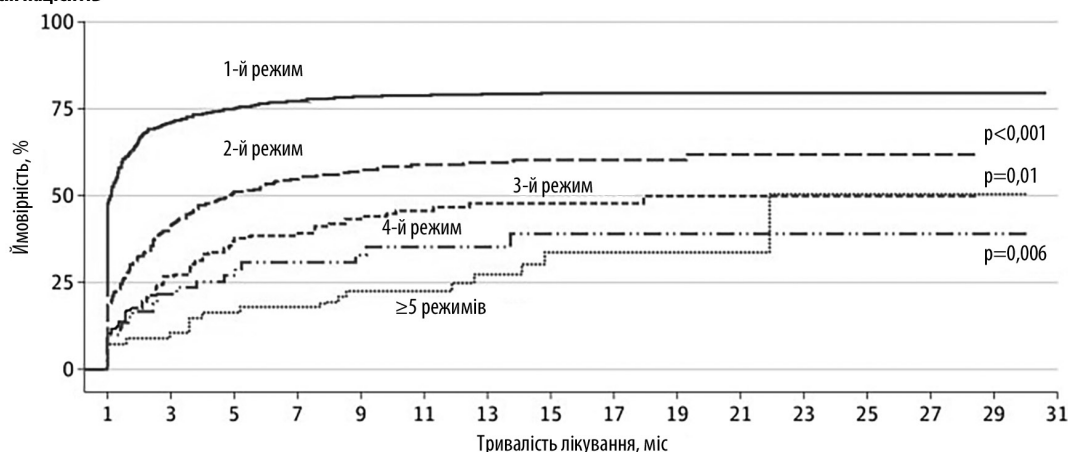
Проблеми вибору першої монотерапії є вкрай актуальними в клінічній практиці. Ефективність адекватної першої монотерапії становить близько 45–60% [10, 11]. Саме ефективність та переносимість першої монотерапії визначають комплаєнтність у подальшому. У першу чергу, пацієнти звертають увагу на відсутність побічних ефектів лікування на початку прийому препаратів, оскільки ще не мають великого досвіду негативного впливу нападів на якість їх життя. Саме адекватний вибір першої монотерапії сприяє зменшенню кількості пацієнтів із вторинною фармакорезистентністю до ПЕП і, як наслідок, — зменшенню кількості хворих з інвалідністю [12].

Кількість нападів перед початком лікування є одним із факторів його ефективності [12]. Також відзначимо, що саме успіх першої монотерапії є вирішальним у подальшому успішному лікуванні пацієнтів з епілепсією. Велике 30-річне популяційне дослідження, проведене в Шотландії, показало, наскільки важливою є успішна перша монотерапія [13]. На рис. 1 представлена сукупна ймовірність позбавлення від нападів протягом 1 року залежно від тривалості лікування й кількості застосованих схем ПЕП. У групі А ймовірність позбавлення від нападів



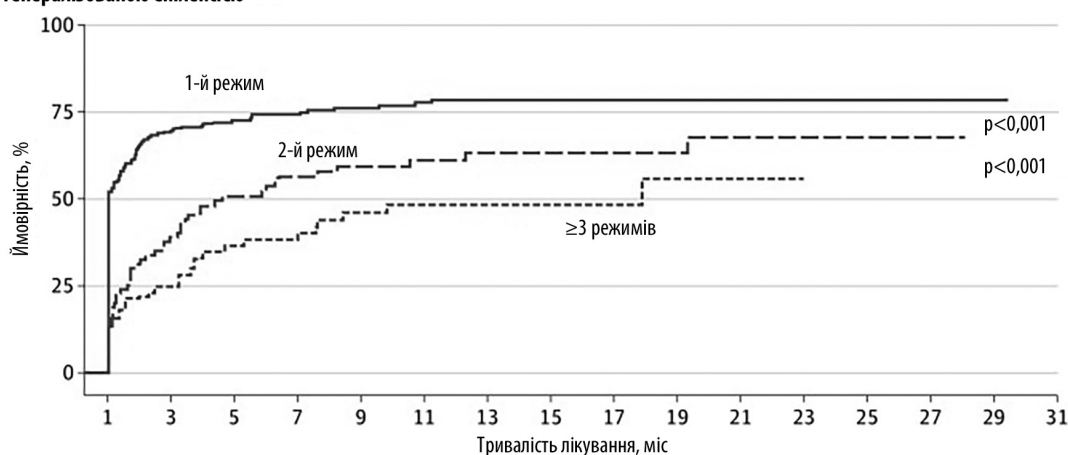
**Рисунок 1** Сукупна ймовірність позбавлення від нападів протягом 1 року залежно від тривалості лікування і кількості застосованих схем ПЕП [13] (опис у тексті)

**А Дані для усіх пацієнтів**



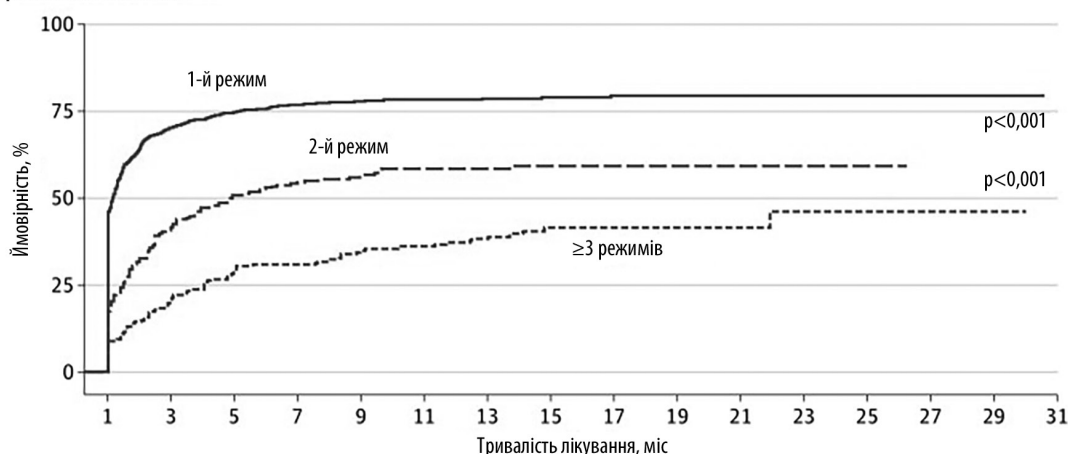
1-й режим	1053	226	185	157	138	110	87	81	59	40	26	19	8	7	3	0
2-й режим	412	183	142	118	95	80	60	45	32	25	15	11	5	2	0	0
3-й режим	190	138	103	94	82	71	51	43	31	18	9	5	4	3	0	0
4-й режим	69	55	47	38	26	22	19	18	12	12	5	4	2	2	1	0
≥5 режимів	71	68	64	58	51	42	30	25	19	13	6	2	1	1	1	0

**В Пацієнти з генералізованою епілепсією**



1-й режим	231	54	44	39	34	28	22	21	15	11	9	6	6	4	2	0
2-й режим	92	45	31	29	24	18	13	12	10	8	6	5	2	2	0	0
≥3 режимів	63	50	38	35	28	22	16	13	9	9	6	3	0	0	0	0

**С Пацієнти з фокальною епілепсією**



1-й режим	822	172	141	118	104	82	65	60	44	29	17	13	2	3	1	0
2-й режим	320	138	111	89	71	62	47	33	22	17	9	6	3	0	0	0
≥3 режимів	267	211	176	155	131	113	84	73	53	34	14	8	7	6	2	0

Таблиця 1 Вибір ПЕП у дорослих пацієнтів залежно від типу нападу

Тип нападу	1-ша лінія	2-га лінія	Можливе застосування	Протипоказані ПЕП
Білатеральні тоніко-клонічні (тонічні, клонічні) <i>Генералізовані тоніко-клонічні (тонічні, клонічні)</i>	Вальпроат Ламотриджин	Карбамазепін Фенобарбітал Оскарбазепін Леветирацетам Топірамат	Прегабалін Габапентин Фенітоїн	Абсанси, міоклонії: габапентин, карбамазепін, окскарбазепін, прегабалін, фенітоїн Ювенільна міоклонус-епілепсія: + ламотриджин <sup>1</sup>
Міоклонічні	Вальпроат Топірамат Леветирацетам	Клоназепам	Ламотриджин Пірацетам Фенобарбітал	
Абсанси	Вальпроат	Клоназепам Ламотриджин Топірамат Леветирацетам	Топірамат Бензодіазепіни	
Фокальні з і без порушення усвідомлення <i>Парціальні прості і складні</i>	Вальпроат Ламотриджин	Фенітоїн Зонісамід <sup>2</sup>	Габапентин Прегабалін	
Фокальні з переходом у білатеральні тоніко-клонічні <i>Вторинно-генералізовані</i>	Карбамазепін Топірамат Леветирацетам Оскарбазепін	Лакосамід <sup>2</sup>	Фенобарбітал Клоназепам	
Недиференційовані	Вальпроат Топірамат Леветирацетам <sup>3</sup>	Ламотриджин Лакосамід <sup>2</sup>	Фенобарбітал	

Курсивом вказані назви зі старої класифікації. <sup>1</sup>Нема абсолютних протипоказань, але можлива агравація міоклоній. <sup>2</sup>Не було в реєстрації на момент складання протоколу. <sup>3</sup>Представлено в більшості зарубіжних рекомендацій.

значно відрізняється між 1-м і 2-м, 2-м і 3-м, 3-м і 4-м режимами. Як для групи В, так і для групи С, пацієнти, які застосовували >3 ПЕП, згруповані в субаналізах через невеликі розміри вибірки; ймовірності значно відрізнялися як між 1-м і 2-м, так і між 2-м і 3-м режимами. Чітко видно, що саме 1-й режим прийому ПЕП зумовлює ефективність терапії [13].

Така важлива роль своєчасного та адекватного призначення першої монотерапії зумовила проведення лонгітудинального когортного дослідження стартової терапії епілепсії, одним із завдань якого було з'ясувати своєчасність початку лікування пацієнтів із вперше виявленою епілепсією [14]. Близько 40% пацієнтів починали лікування одразу після початку нападів та встановлення діагнозу. Причини були різними.

Причини, з приводу яких лікуючі неврологи не рекомендували терапію пацієнтам: лише поодинокі напади — 27%; очікування подальших спостережень та результатів дослідження — 26%; специфіка способу життя/наявність зовнішніх факторів у пацієнтів — 20%; не думали, що лікування необхідне, через нечасті напади — 15%; без явної причини — 11%; занепокоєння щодо можливої міжлікарської взаємодії — 4%; наявність нічних нападів лише уві сні, які, на думку лікаря, не потребують лікування — 3%; планування нейрохірургічного втручання або консультації нейрохірурга — 3%; вагітність — 3%; невролог вважав пацієнта зовсім некомплаєнтним — 1%.

Причини, через які пацієнти не приймали або швидко відміняли лікування: нерозуміння необхідності лікування — 44%, сумніви в діагнозі — 18%; особливості способу життя/наявність зовнішніх факторів, які викликають напади, — 13%; без будь-якої причини — 12%; страх перед несприятливими наслідками прийому ПЕП — 9%; нічні напади лише уві сні — 4%; страх міжлікарської взаємодії — 2%; впевненість, що фокальні напади без втрати усвідомлення

не потребують лікування, — 2%; вагітність/планування вагітності — 2%; нечасті напади, які не потребують лікування, — 1% [14].

Таким чином, і неврологи, і пацієнти можуть спричинювати відтермінування початку першої монотерапії.

Особливим при призначенні першої монотерапії постає питання комплаєнсу. Цікавий феномен сучасної медицини полягає в розриві між дуже високим рівнем медичних наукових знань, з одного боку, і низькими показниками ефективності лікування — з іншого. Досягнення медицини принципово не впливають на показники захворюваності, смертності, тривалості життя. Серед причин неефективності лікування — некомплаєнтність, в основі якої — брак уваги і часу пацієнта щодо свого здоров'я. Комплаєнс (*англ.*: compliance — згода, відповідність; від «to comply» — відповідати) — відповідність будь-яким внутрішнім або зовнішнім вимогам чи нормам. У медицині комплаєнс — добровільне дотримання пацієнтом призначеного йому режиму лікування. Синонім — «прихильність до лікування» [15]. За даними більшості дослідників, при довготривалій терапії комплаєнс зазвичай не перевищує 50%, тобто не більше половини пацієнтів лікуються так, як призначив лікар. Наприклад, для гіпертонічної хвороби цей показник становить 40%, для цукрового діабету, епілепсії — 50%, для гіперліпідемії — 62%. При цьому самостійна відміна антигіпертензивних препаратів відбувається у 25% випадків після 6 міс від початку їх прийому [16]. Пацієнту тільки призначили лікування і він ще не має «звички» приймати ліки, тому завдання лікаря, яке є невід'ємною частиною «мистецтва лікування», — досягти прихильності до лікування, що особливо важливо при епілепсії. Це прийом точно вказаної кількості ліків у визначені години кожного дня протягом тривалого періоду [17]. На жаль, відсутність або низький комплаєнс навіть на початку лікування призводить до недостатньої ефективності терапії, наслідком

чого є багаторазові перегляди схеми лікування лікарем, розчарування, зневіра лікаря в успіху лікування, поява думки про «безперспективність» хворого. Насамкінець все це призводить до дискредитації системи медичної допомоги в очах пацієнта [15].

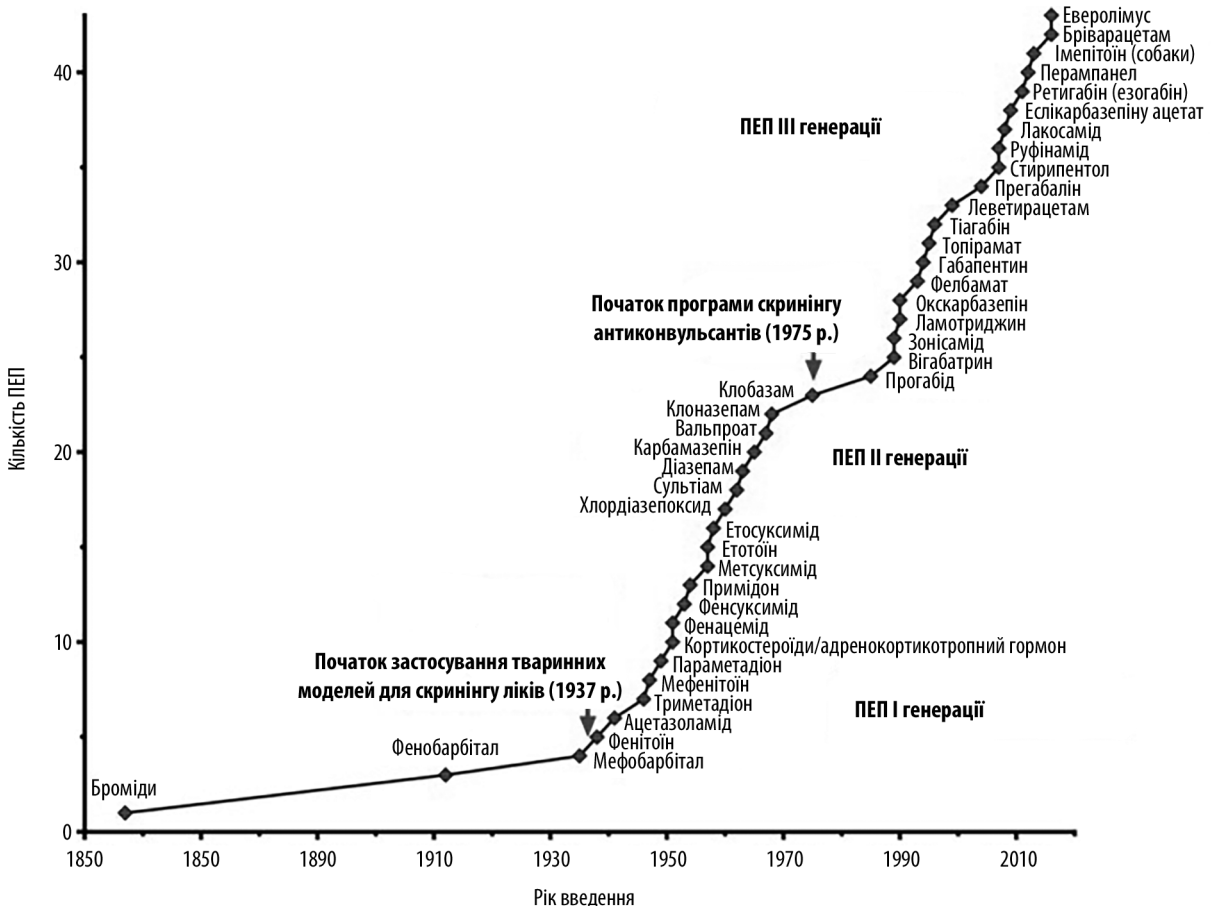
Слід відзначити, що спектр препаратів для лікування епілепсії на сьогодні дуже великий і постійно розширюється, що, з одного боку, дає можливість оптимального для клінічної ситуації вибору, з іншого — ускладнює цей вибір [15].

Можливим є застосування у якості монотерапії при різних нападах за різними рекомендаціями, які схвалені Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (США) (Food and Drug Administration — FDA) та/або Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA), наступних препаратів: фенітоїн, етосуксимід, карбамазепін, вальпроат натрію, клобазам, зонісамід, ламотриджин, габапентин, топірамат, окскарбазепін, леветирацетам, прегабалін, лакосамід, еслікарбазепін. Усі вони добре відомі українським епілептологам та майже всі зареєстровані в Україні (рис. 2). Тобто клініцист має великий вибір препаратів для лікування пацієнтів з епілепсією. На даний час актуальним є Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих», затверджений у 2014 р. На жаль, з різних причин не було його перегляду. Для лікування дорослих пацієнтів першим критерієм вибору препарату є тип нападу [9].

Які ж умови успішності першої монотерапії при епілепсії? У першу чергу, це — відповідність ПЕП типу нападу і форми епілепсії. У дорослих пацієнтів тип нападів у більшості випадків є визначальним показником, але форму епілепсії також слід враховувати. Ці параметри дуже пов'язані між собою, але клініцисту для адекватного вибору слід враховувати всі клінічні особливості пацієнта. Безумовно, на початку лікування може бути досить складно встановити тип нападу у пацієнта, але, за можливості, це потрібно робити й використовувати всі можливі засоби — ретельне опитування свідків нападів, відеореєстрація пароксизмальних подій, будь-які інші способи. При неможливості встановити тип нападу пацієнт потребує призначення ПЕП «широкого спектра», тобто такого, який буде ефективним при будь-якому типі нападів і не має викликати їх агравації (табл. 1).

Агравація (aggravation) — погіршення, загострення, роздратування, але не симуляція. Найбільш поширеною та такою, що сприяє розумінню цього феномену, є класифікація, запропонована Е. Регуса та співавторами (1998) [19]. У клінічній практиці запропоновано виділяти два типи цього явища: тип А — парадоксальна інтоксикація — підвищення частоти нападів як прояв надмірного медикаментозного навантаження на хворого, та тип В — специфічна (фармакодинамічна) агравація — специфічна для пацієнта або для типу нападів чи форми епілепсії, при яких певні типи нападів з'являються, поновлюються або частішають під впливом тих чи інших ПЕП, що пов'язано з механізмом їхньої дії.

**Рисунок 2** Поява ПЕП на світовому ринку (1853–2016 рр.) [18]





**Таблиця 2** Режими дозування ПЕП в Україні на 2016 р. (усі пацієнти з епілепсією)

Препарат	Режим дозування, мг/добу	Частка призначення наднизьких доз
Фенобарбітал (з бензобарбіталом)	25–600	20% — нижче 100 мг/добу
Фенітоїн	25–600	30% — нижче 200 мг/добу
Карбамазепін	25–2000	13% — нижче 400 мг/добу
Вальпроат	125–3000	8% — нижче 500 мг/добу
Ламотриджин	12,5–400	43% — нижче 100 мг/добу
Топірамат	12,5–300	17% — нижче 100 мг/добу
Клоназепам	0,5–4	8% — нижче 1 мг/добу
Габапентин	200–1200	22,5% — нижче 600 мг/добу
Леветирацетам	250–3000	5% — нижче 1000 мг/добу
Оскарбазепін	300–1800	2,4% — нижче 600 мг/добу

На жаль, на цей феномен українські фахівці зазвичай не звертають увагу.

Дуже важливим фактором успішності стартової монотерапії є призначення ПЕП в адекватних дозах. На жаль, проведене нами багаторічне дослідження зі створенням реєстру пацієнтів з епілепсією в Харківській та Закарпатській областях України виявило, що дози ПЕП дуже часто були наднизькими, що могло бути причиною неефективного лікування (табл. 2) [20, 21].

Наведені дані стосуються всіх пацієнтів з епілепсією. На жаль, частка наднизьких доз ПЕП при призначенні першої стартової монотерапії ще вища.

Також слід відзначити, що в більшості випадків при призначенні першої монотерапії застосовують карбамазепін, бензобарбітал і дещо рідше — вальпроат. Для порівняння наводимо результати великого іспанського дослідження, присвяченого стартовій монотерапії епілепсії залежно від різних факторів. За дизайном та суттю це консенсус провідних іспанських фахівців з питань епілептології щодо доцільності тих чи інших препаратів у початковій монотерапії [22]. Дуже важливо наголосити, що дослідження проведено у 2009 р., і більшість клінічних ситуацій потребують призначення саме препаратів, які умовно відносять до так званої третьої генерації, тобто більш нових препаратів, які мають менше побічних ефектів та кращу переносимість.

Як можна побачити з наведених даних, саме препарати «третьої генерації» рекомендовані для першої монотерапії пацієнтів з епілепсією в більшості клінічних випадків (табл. 3).

Як вже наголошувалося, правильний вибір початкової монотерапії епілепсії є запорукою подальшого успішного лікування. На жаль, в Україні немає ретельної статистики щодо цього питання, але власний багаторічний досвід лікування пацієнтів з епілепсією свідчить про недостатню увагу до такого важливого питання, як початкова терапія епілепсії [23, 24].

Причиною цього є міф про невеликовність епілепсії і безперспективність її лікування. Це призводить до того, що лікарі не цікавляться можливостями медикаментозної терапії, не використовують весь необхідний діагностичний та терапевтичний потенціал, що призводить до значного погіршення якості лікування та його результатів, що ще раз доводить таким лікарям, що лікування епілепсії є

**Таблиця 3** Препарати, що визнані консенсусом як більш доцільні для початкового лікування в монотерапії, залежно від типу епілепсії або епілептичних нападів, віку та статі [22]

Клінічна ситуація	Препарат
Молоді чоловіки Генералізована епілепсія з абсансами та/або з генералізованими тоніко-клонічними нападами	Вальпроат Ламотриджин
Молоді жінки Генералізована епілепсія з абсансами та/або генералізованими тоніко-клонічними нападами	Ламотриджин
Молоді чоловіки Ювенільна міоклонус-епілепсія (переважання міоклоній)	Вальпроат Леветирацетам
Молоді жінки Ювенільна міоклонус-епілепсія (переважання міоклоній)	Леветирацетам
Підлітки Епілепсія з абсансами	Вальпроат
Підлітки Прогресуюча міоклонус-епілепсія	Вальпроат Леветирацетам
Дорослі Генералізована епілепсія з абсансами та/або генералізованими тоніко-клонічними нападами	Ламотриджин Леветирацетам
Молоді жінки Фокальна епілепсія	Ламотриджин Леветирацетам
Молоді чоловіки Фокальна епілепсія	Карбамазепін Ламотриджин Леветирацетам Оскарбазепін
Пацієнти похилого віку Фокальна епілепсія	Ламотриджин Леветирацетам

безперспективним, вони розповідають це своїм пацієнтам, і цей міф поширюється й поширюється. При цьому слід відзначити, що близько 70% хворих на епілепсію можуть жити без нападів та інших симптомів захворювання при своєчасному та адекватному лікуванні. Також є дуже багато помилок, які роблять першу монотерапію неефективною. Це розподіл препаратів на «старі» та «нові» і обов'язковий початок лікування зі «старих», а нові визначаються як «препарати резерву». Слід призначати будь-який препарат першої лінії безвідносно щодо терміну його появи на ринку, і саме початок терапії з «нових» препаратів, які, безумовно, мають кращий спектр безпеки, на нашу думку, є доцільним. Довготривалість стабільного лікування ПЕП є запорукою його ефективності, тому призначення ПЕП коротким курсом або рекомендація їх прийому при «загостренні», тим більше «медикаментозні канікули», є абсолютно неприпустимими. Дуже часто відмічається призначення ПЕП у низьких дозах, які не мають ні можуть мати терапевтичного ефекту, що також значно знижує ефективність першої монотерапії. Безумовно, дуже складно проконтролювати комплаєнтність щодо дотримання пацієнтом режиму лікування, але, на жаль, часто лікарі призначають неадекватні режими дозування, що також негативно позначається на ефективності, у тому числі першої монотерапії.

Таким чином, є основні принципи терапії епілепсії, яких необхідно дотримуватися з самого початку лікування. Це вибір адекватного ПЕП відповідно до типу нападу, форми епілепсії, синдрому. Слід виділяти препарати

першої та другої лінії і, що особливо важливо, препарати, які не слід призначати. Дуже важливим є підбір індивідуальної ефективної дози — дози, що дозволяє домогтися максимального ефекту від застосування препарату без (або з мінімумом) ознак непереносимості, при цьому в кожному конкретному випадку добова доза може бути як мінімальною, так і субтоксичною. На практиці цей принцип реалізується через співвідношення ефективності/переносимість, регулярність прийому, комплаєнс та урахування всіх фармакокінетичних показників застосовуваної лікарської форми. Практика показує, що застосування форм препарату з контрольованим вивільненням активної речовини істотно покращує дотримання режиму прийому ліків. Як наслідок усього вищезазначеного — тривалість і безперервність терапії — принцип, який найбільш широко трактується. Рекомендується не менше 3–5 років безперервної терапії епілепсії. Також слід враховувати гендерні аспекти. Особливо важливі вони у жінок в плані ефективності терапії, жіночого здоров'я, вагітності, пологів, грудного вигодовування та ін. Вікові особливості зумовлені головним чином різною фармакокінетикою ПЕП у дітей, осіб молодого, середнього та похилого віку. Важливими також є питання прихильності до терапії у пацієнтів різних вікових груп. Також необхідним є врахування супутніх захворювань — мається на увазі застосування ПЕП, які не посилюють соматичну патологію і не чинять негативного впливу на дію інших лікарських засобів, що застосовуються для лікування соматичної патології.

Закінчити статтю про першу монотерапію епілепсії хотілося б висловлюванням Гіппократа:

*«Лікуй, як лікував би самого себе».*



UA-LEVI-PUB-082022-079

### Список використаної літератури

- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. (2014) A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4): 475–482. doi: 10.1111/epi.12550.
- Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46: 470–472.
- Berg A.T., Shinnar S. (1991) The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 41: 965–972.
- Hauser W.A., Rich S.S., Lee J.R. et al. (1998) Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N. Engl. J. Med.*, 338: 429–434.
- Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. (2010) Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51: 671–675.
- Harding G. (2004) The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl. Clin. Neurophysiol.*, 57: 433–438.
- Willden J.A., Cohen-Gadol A.A. (2012) Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am. Fam. Physician*, 86: 334–340.
- Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51: 676–685.
- dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014\_276\_Epilepsii/2014\_276\_YKPMd\_epilepsiya\_dorosli.pdf.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. (2006) ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47: 1094–1120.
- Faught E., Helters S., Thurman D. et al. (2018) Patient characteristics and treatment patterns in patients with newly diagnosed epilepsy: a US database analysis. *Epilepsy Behav.*, 85: 37–44.
- Australian Bureau of Statistics. 2033.0.55.001 — Census of Population and Housing: Socio-Economic Indexes for Areas (SEIFA), Australia, Canberra, Australia, 2013. www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/mf/2033.0.55.001.
- Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.*, 75(3): 279–286.
- Sharma S., Chen Z., Rychkova M. et al. (2020) Treatment initiation decisions in newly diagnosed epilepsy — A longitudinal cohort study. *Epilepsia*, 61(3): 445–454. doi: 10.1111/epi.16439
- Мар'єнко Л.Б. (2021) Деякі практичні аспекти призначення першої монотерапії дорослим пацієнтам із епілепсією. *Укр. мед. часопис*, 3(143): <https://www.umj.com.ua/article/209123>.
- World Health Organization (2003) Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva, 212 p.
- Faught E. (2012) Adherence to antiepilepsy drug therapy. *Epilepsy & Behavior*, 25(3): 297–302. DOI:10.1016/j.yebeh.2012.08.027.
- Rho J.M., White H.S. (2018) Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*, 3(2): 114–119.
- Perucca E., Gram L., Avanzini G., Dulac O. (1998) Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*, 39(1): 5–17. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01268.x.
- Dubenko A., Sazonov S., Mostova O. et al. (2020) Using of antiepileptic drugs for epilepsy treatment adult patients in Ukraine according to electronic register's data. *African and Middle East Epilepsy J.*, 9(3): 4–8.
- Дубенко А.Є., Сазонов С.О., Бабкіна Ю.А. та ін. (2018) Застосування протиепілептичних препаратів для лікування епілепсії в Україні за даними електронного реєстру. *НейроNEWS*, 1: 10–14.
- Villanueva V., Sánchez-Álvarez J.C., Peña P. et al. (2010) Treatment initiation in epilepsy: An expert consensus in Spain. *Epilepsy & Behavior*, 19332–19342.
- Löscher W., Potschka H., Sisodiya S.M., Vezzani A. (2020) Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*, 72(3): 606–638; DOI: doi.org/10.1124/pr.120.019539.
- Дубенко А.Є. (2020) Формулювання діагнозу «епілепсія». Початок лікування. Перша монотерапія. *Международ. неврол. журн.*, 5(93): 106–113.

## Initial monotherapy of patients with epilepsy is the key to further therapeutic success

A.E. Dubenko<sup>1,2,3</sup>, M.V. Naboka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Neuron Medical Center, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital № 3, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** The conditions for the success of the first monotherapy of epilepsy are primarily compliance antiepileptic drugs (AEDs) of the seizure type and form of epilepsy, in adult patients, the seizure type is the majority of cases is a determining indicator, but the form of epilepsy should also be taken into account. Undoubtedly, these parameters are closely related to each other, but for the clinician it is adequate the choice should take into account all the clinical features of the patient. The choice of AEDs should be made not only according to the type of attack and the form of epilepsy. It is also necessary to understand that appropriate first- and second-line drugs and what is especially important understand that there are drugs that should not be prescribed in certain clinical situations. At when prescribing the first monotherapy, preference should

be given to new AEDs that have a much better range of safety and portability. A very important factor in the success of initial monotherapy is the appointment of AEDs in adequate doses. The problems of choosing the first monotherapy are extremely relevant in clinical practice. The effectiveness of adequate first monotherapy is about 45–60%. It is efficiency and the tolerability of the first monotherapy determines the patient's compliance in the future. Patients first of all pay attention to the absence of

side effects of treatment at the beginning of taking drugs. As they do not yet have a large effect experience of the negative impact of attacks on their quality of life, precisely adequate choices the first monotherapy helps to reduce the number of patients with secondary pharmacoresistance to AEDs and as a result — a decrease in the number of patients with disability.

**Key words:** epilepsy, epileptic seizure, monotherapy, anti-epileptic drugs, effectiveness of treatment.

**Відомості про авторів:**

Дубенко Андрій Євгенійович — доктор медичних наук, професор, президент Української протиепілептичної ліги, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», МЦ «Нейрон», Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3», Харків, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-9626-3638>

Набока Марина Вікторівна — Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». <https://orcid.org/0000-0002-8856-6353>

**Адреса для кореспонденції:**

Дубенко Андрій Євгенійович  
61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46  
E-mail: adneuro1801@gmail.com

**Information about the authors:**

Dubenko Andriy E. — MD, PhD in neurology, DMS in neurology, Professor in neurology, President of ULAE, State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine», Neuron Medical Center, Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital № 3, Kharkiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-9626-3638>

Naboka Maryna V. — State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-8856-6353>

**Address for correspondence:**

Andriy Dubenko  
61068, Kharkiv, Akademik Pavlov Str., 46  
E-mail: adneuro1801@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 25.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 12.08.2022



# Порівняння прихильності до лікування оригінальним та генеричним препаратом метформіну в монотерапії цукрового діабету 2-го типу\*

## Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — захворювання з тяжкими наслідками для систем охорони здоров'я розвинених країн, частота якого, за прогнозами, зростатиме в найближчі десятиліття. Поширеність ЦД 2-го типу в популяції становить близько 14,6%, з певною варіабельністю залежно від досліджень і методів, що використовують для діагностики, і може досягати 20% у осіб віком >75 років.

Якщо після періоду немедикаментозного лікування 3–6 міс не вдається досягнути метаболічних цілей, слід розпочати фармакологічну терапію. Сьогодні існує низка препаратів для лікування ЦД 2-го типу, таких як метформін (бігуаніди), препарати сульфонілсечовини, глініди, глітазони, інгібітори дисахаридази, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, які, як і інсулін, можна застосовувати окремо або в комбінації.

Метформін — препарат першого вибору при лікуванні ЦД 2-го типу, як визнано основними клінічними настановами. Переваги метформіну щодо серцево-судинних ускладнень і смертності роблять його застосування пріоритетним у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Однак метформін не слід призначати за наявності тяжкої ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або прогресуючої серцевої недостатності.

Різні дослідження показали, що припинення (недотримання) лікування метформіном протягом наступного року становить 50–70%. Недотримання режиму лікування є однією з головних проблем у повсякденній практиці, оскільки призводить до зниження клінічної ефективності, недосягнення цілей лікування та можливого збільшення використання ресурсів охорони здоров'я.

У фармакологічній терапії розрізняють брендові та генеричні форми лікарських засобів. Генерики — препарати з такою самою ефективністю, безпекою та якістю, біоеквівалентні оригінальному бренду. Різноманітні дослідження свідчать, що зміни в зовнішньому вигляді однієї й тієї самої діючої речовини (форми, кольору, розміру, блистера або картонної упаковки) можуть перешкоджати дотриманню пацієнтами терапевтичного курсу, зумовлюючи відсутність контролю захворювання та ризик розвитку ускладнень.

У багатьох генериків упаковки, які відпускаються в аптеці, можуть мати різний вигляд, що може значно ускладнити безперервність лікування, викликаючи збентеження

у пацієнтів, особливо у деяких осіб похилого віку та пацієнтів, які отримують полімедикаментозну терапію. З іншого боку, наявних доказів про зв'язок між цими змінними в реальному житті мало.

Мета дослідження: проаналізувати прихильність до лікування (*англ.* treatment persistence, продовження застосування призначеної терапії) у пацієнтів із ЦД 2-го типу віком >50 років, що отримували полімедикаментозне лікування, яким застосовували (початок лікування) брендовий метформін у дозі 850 мг, порівняно з генеричним метформіном у звичайній клінічній практиці.

## Об'єкт і методи дослідження

### Дизайн дослідження та досліджувана популяція

Обсерваційне багатоцентрове лонгітудинальне дослідження (ретроспективного характеру) проведено на основі перегляду медичних записів (комп'ютеризованих баз даних з відокремленими даними). Досліджувана популяція отримана з медичних записів постачальників медичних послуг у різних центрах первинної медичної допомоги та лікарнях Іспанії (об'єднаних в анонімну базу даних BIG-PAC). Дані отримані з різних комп'ютеризованих клінічних історій та інших додаткових баз даних з 7 іспанських автономних громад (1,8 млн пацієнтів). Конфіденційність анонімних записів зберігалася відповідно до Органічного закону (Organic Law) 3/2018 від 5 грудня про захист персональних даних і гарантії цифрових прав (Protection of Personal Data and the Guarantee of Digital Rights).

### Критерії включення та виключення

У дослідження включені пацієнти, що приймали кілька препаратів (>3 активних речовин), які розпочали застосовувати метформін (брендовий або генеричний) для лікування ЦД 2-го типу в період 01.01.2016–31.12.2017 рр.

Учасники мали відповідати таким характеристикам: вік >50 років; пацієнти, інформація про яких наявна в базі даних щонайменше протягом 12 міс до початку дослідження; пацієнти, що брали участь у програмі постійної виписки рецептів для отримання лікарських засобів (із спостережуваним записом щоденної дози, часових інтервалів та тривалості кожного проведеного лікування, >2 призначень протягом періоду спостереження); гарантоване регулярне подальше спостереження пацієнтів (>2 медичних записів у комп'ютерній системі).

Виключені: особи, переведені до інших центрів, та ті, що переїхали або перебували за межами зони спостереження; постійно госпіталізовані пацієнти; особи, які змінювали лікування (брендовий препарат на генеричний і навпаки); особи з тяжкими психічними захворюваннями, невиліковою хворобою та/або пацієнти, що перебувають на діалізі.

\*За матеріалом: Sicras-Mainar A., Sicras-Navarro A. (2021) Treatment persistence with brand-name vs. generic metformin in monotherapy for type 2 diabetes: real-life retrospective study using the propensity matching score. *Semergen*, 47(5): 321–331. doi: 10.1016/j.semerg.2020.12.010.

### Досліджувані групи та спостереження

Дві досліджувані групи виділені на основі початкового призначеного лікування: 1) брендний метформін 850 мг і 2) генеричний метформін 850 мг у якості монотерапії. Термін спостереження з дати включення становив 2 роки. Кожного пацієнта в групі брендового препарату (референтній) порівнювали (1:1) з препаратом із групи генерика за шкалою зіставлення оцінок схильності (propensity score matching — PSM).

### Встановлення діагнозу

Записи пацієнтів із ЦД 2-го типу отримані з Міжнародної класифікації хвороб (International Classification of Diseases), 9-те видання, клінічна модифікація (ICD-09-CM; коди: 250.00, 250.02; *eciemaps.mscols.gov.es*). Критерії, яких дотримувалися, були на розсуд відповідального лікаря.

### Демографічні змінні та супутні захворювання

Соціально-демографічні показники та дані щодо супутніх захворювань (ICD-09-CM) були такими: вік (безперервно та за діапазоном), стать, а також особиста історія артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння, статус активного курця, інфаркт міокарда, інсульт, захворювання периферичних артерій, серцева недостатність, ниркова недостатність, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень, нейропатія, депресивний синдром і злоякісні пухлини. Для кожного пацієнта, якого лікували, як підсумкову змінну загальної супутньої патології використовували: а) індекс коморбідності Чарлсона (Charlson comorbidity index) як наближене значення тяжкості захворювання у пацієнта та б) кількість хронічних супутніх захворювань. Ці змінні отримані на початку дослідження (базова ситуація). Пацієнтами отримано лікування, призначене на початковому рівні.

### Прийом ліків і прихильність до лікування

Інформацію взято із записів, отриманих під час фармакологічного відпуску ліків, відповідно до Анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) (код АТС: А10ВА02). Призначення брендового або генеричного препарату конкретному пацієнту було на розсуд лікаря. Прихильність до лікування метформіном у дозі 850 мг визначали як час, вимірний у днях, без припинення початкового лікування або без переходу на інший препарат протягом 30 днів після початкового відпуску. Цей показник розраховували від дати початку до дати припинення (у днях). Дата початку відповідає даті початку лікування метформіном, дата припинення була раніше, ніж: а) дата закінчення періоду спостереження (2 роки); б) смерть; в) перехід на інше антигіперглікемічне лікування; г) припинення/відміна препарату ( $\geq 60$  днів без поновлення лікування та/або  $\geq 2$  рецептів). Прихильність до лікування визначали через 6; 12 і 24 міс спостереження.

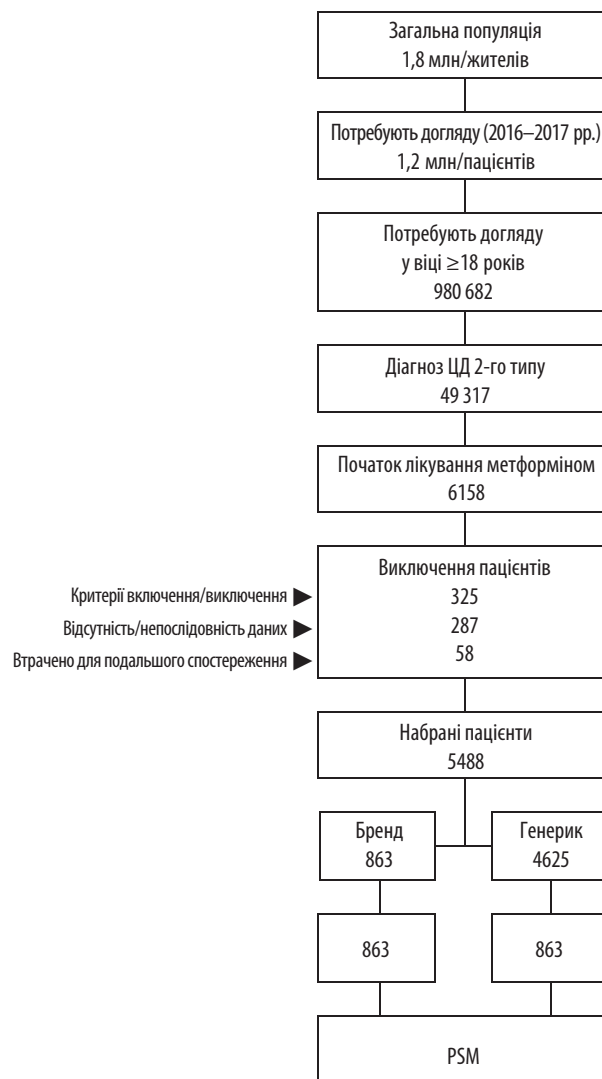
Визначено кількість серцево-судинних препаратів і медичну спеціальність лікаря, відповідального за перше призначення (сімейний лікар або інший спеціаліст). Серцево-судинні препарати належали до наступних терапевтичних груп (АТС): антигіпертензивні препарати, діуретики, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему, гіполіпідемічні засоби, інші пероральні антигіперглікемічні засоби, антитромботичні засоби та ацетилсаліцилова кислота. Визначено кількість змін комерційного бренду, зроблених у комунальній аптеці (бренд та генерик), до-

зування метформіну на добу (1, 2 або 3 рази на добу) і загальну призначену добову дозу. Ця інформація отримана під час періоду спостереження.

### Клінічні наслідки

Нижченаведене кількісно оцінювали як наближення до клінічної ефективності: а) початкова-кінцева зміна рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та б) частка госпіталізації через діабетичну декомпенсацію та/або макросудинні ускладнення (що включають ішемічну хворобу серця [гострий інфаркт міокарда, стабільна/нестабільна стенокардія], порушення мозкового кровообігу (інсульт, транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій) та ниркову недостатність) протягом періоду спостереження (2 роки). Визначено смертність від усіх причин.

Рисунок 1 Загальна блок-схема дослідження



### Статистичний аналіз

Критерії пошуку в базі даних взяті з комп'ютерних виписок (скрипт SQL). Дані ретельно перевірені шляхом дослідного аналізу та підготовки даних для аналізу, спостереження за частотним розподілом та пошуку можливих помилок введення даних або кодування. Виконаний PSM, щоб звести до мінімуму можливі змінні, що втручаються (1:1; брендний метформін проти генеричного). Змінні, що включені для зіставлення, — вік, стать, індекс комор-

бідності Чарлсона, час з моменту встановлення діагнозу, початковий рівень HbA1c, початкова доза метформіну та вихідне лікування. Надано стандартизовані коефіцієнти. Проведено описовий однофакторний статистичний аналіз: для якісних даних, абсолютних і відносних частот; для кількісних даних з використанням середнього значення, стандартного відхилення (SD), медіани та 25-го і 75-го процентилів розподілу (міжквартильний діапазон). 95% довірчі інтервали (ДІ) для оцінки параметрів базувалися на загальній кількості суб'єктів зі значеннями, які не були втрачені для подальшого спостереження. Середню тривалість лікування аналізували за допомогою аналізу виживання Каплана — Мейєра (Kaplan — Meyer survival analysis), метод: тест логарифмічного ранжування (log-rank test). Для коригування тривалості лікування використовували модель регресії пропорційних ризиків Кокса (Cox proportional hazards regression model). Крім того, побудована модель логістичної регресії (метод: enter;

статистика: Wald) для оцінки зв'язку між: а) метаболічним контролем (зниженням рівня HbA1c) та б) госпіталізацією, пов'язаною із застосуванням метформіну (брендовим проти генеричного). Коваріати, включені в багатовимірні моделі, були згадані раніше в зіставленні (PSM). Використовували програму SPSSWIN, версія 23, статистичну значущість визначали як значення  $p < 0,05$ .

### Результати

З початково відібраних 980 682 осіб віком  $\geq 18$  років, направлених у центри, набрано 5488 пацієнтів, які відповідали критеріям вибору для включення в дослідження (рис. 1). Проведено порівняння пацієнтів, які отримували лікування: а) брендовим метформіном ( $n=863$ ; 15,7%) або б) генеричним метформіном ( $n=4625$ ; 84,3%). У табл. 1 наведені базові характеристики досліджуваних груп. Середній вік пацієнтів становив 61,7 (SD 9,7) року; 51,9% — жінки. З усіх пацієнтів

**Таблиця 1** Вихідні характеристики (демографічні дані, захворюваність, медикаментозне лікування) досліджуваних груп

Досліджувані групи	Бренд	Генерик	Загалом	p
Кількість пацієнтів, %	n=863	n=4625	n=5488	
<b>Демографічні характеристики</b>				
Середній вік, років (SD)	61,0 (9,5)	61,9 (9,7)	61,7 (9,7)	0,011
Стать (жінки)	453 (52,5)	2395 (51,8)	2848 (51,9)	0,703
<b>Загальна супутня патологія</b>				
Хронічні діагнози (SD)	2,3 (1,4)	2,4 (1,4)	2,4 (1,4)	0,012
Індекс коморбідності Чарлсона (SD)	1,8 (1,2)	1,8 (1,2)	1,8 (1,2)	0,247
<b>Супутні захворювання, n (%)</b>				
Артеріальна гіпертензія	486 (56,3)	2790 (60,3)	3276 (59,7)	0,028
Дисліпідемія	461 (53,4)	2674 (57,8)	3135 (57,1)	0,017
Ожиріння	264 (30,6)	1475 (31,9)	1739 (31,7)	0,451
Активні курці	85 (9,8)	506 (10,9)	591 (10,8)	0,342
Інфаркт міокарда	90 (10,4)	458 (9,9)	548 (10,0)	0,636
Інсульт	58 (6,7)	316 (6,8)	374 (6,8)	0,905
Захворювання периферичних артерій	47 (5,4)	286 (6,2)	333 (6,1)	0,405
Серцева недостатність	73 (8,5)	415 (9,0)	488 (8,9)	0,626
Ниркова недостатність	67 (7,8)	398 (8,6)	465 (8,5)	0,415
Бронхіальна астма	50 (5,8)	276 (6,0)	326 (5,9)	0,843
Хронічне обструктивне захворювання легень	79 (9,2)	421 (9,1)	500 (9,1)	0,962
Нефропатія	18 (2,1)	78 (1,7)	96 (1,7)	0,411
Депресивний синдром	73 (8,5)	343 (7,4)	416 (7,6)	0,288
Злоякісні новоутворення	112 (13,0)	656 (14,2)	768 (14,0)	0,349
<b>Інші змінні</b>				
Час після встановлення діагнозу (SD)	13,1 (0,8)	13,0 (0,9)	13,0 (0,9)	0,267
Добова доза метформіну (SD)	1405,5 (477,0)	1364,8 (490,3)	1371,2 (488,4)	0,267
Початковий рівень HbA1c, % (SD)	7,3 (1,7)	7,3 (2,5)	7,3 (2,4)	0,863
<b>Базове лікування</b>				
Середня кількість застосовуваних ліків (SD)	3,4 (1,5)	3,5 (1,6)	3,5 (1,6)	0,087
Засоби, що впливають на травний тракт і обмін речовин	324 (37,5%)	1665 (36,0%)	1989 (36,2%)	0,401
Засоби, що впливають на кров і органи кровотворення	221 (25,6%)	1087 (23,5%)	1308 (23,8%)	0,204
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	334 (38,7%)	1906 (41,2%)	2240 (40,8%)	0,099
Дерматологічні засоби	121 (14,0%)	731 (15,8%)	852 (15,5%)	0,138
Засоби, що впливають на кістково-м'язову систему	356 (41,2%)	1767 (38,2%)	2123 (38,7%)	0,068
Засоби, що впливають на нервову систему	312 (36,1%)	1651 (35,7%)	1963 (35,8%)	0,333
Засоби, що впливають на дихальну систему	158 (18,3%)	902 (19,5%)	1060 (19,3%)	0,272
Інші лікарські засоби	249 (28,8%)	1420 (30,7%)	1669 (30,4%)	0,238



у 59,7% відмічено артеріальну гіпертензію, 57,1% — дисліпідемію, 31,7% — ожиріння. Середній показник індексу коморбідності Чарлсона становив 1,8 бала, середня кількість базових препаратів — 3,5 (SD 1,6). Порівнянність між групами бренда та генерика була прийнятною на початковому етапі. 863 пацієнти, які отримували брендовий метформін, зіставлені у співвідношенні 1:1 з пацієнтами, які отримували генеричний метформін. Вихідні характеристики досліджуваних груп після PSM наведені у [табл. 2](#). Середній вік пацієнтів становив 60,8 (SD 8,8) року; 52,6% — жінки.

У [табл. 3](#) представлено прихильність до лікування, застосовувані серцево-судинні препарати та інші змінні, які представляли інтерес. При застосуванні брендового метформіну середня тривалість лікування (595 проти 554 днів;  $p < 0,001$ ) і прихильність до лікування через 12 міс (75,7% проти 60,4%;  $p = 0,001$ ) і 24 міс спостереження (63,2% проти 58,2%;  $p = 0,034$ ) була більшою, ніж при застосуванні генеричного метформіну. Коефіцієнт ризику для брендового препарату становив 0,83 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,71–0,96;  $p = 0,013$ ), що означає, що призначення та/або відпуск брендового препарату знижує ризик припинення лікування на 17%. З іншого боку, прихильність до лікування через 6 міс була подібною (80,6% проти 78,1%;  $p = 0,191$ ). [Рис. 2](#) ілюструє криві Каплана — Мейєра прихильності до лікування та сукупної ймовірності продовження лікування після 24 міс спостереження.

Кількість серцево-судинних препаратів (див. [табл. 3](#)), які застосовували протягом періоду спостереження, була дещо більшою при застосуванні генеричного метформіну (2,4 проти 2,5;  $p = 0,237$ ), хоча й не досягла статистичної значущості. Середня добова доза брендового метформіну порівняно з генеричним (1406 мг проти 1368 мг;  $p = 0,104$ ), кількість таблеток на добу (2 таблетки: 56,5% проти 53,1%;  $p = 0,246$ ) та фахівець, який розпочав лікування за рецептом (сімейний

лікар: 88,4% проти 0,5%;  $p = 0,402$ ) відповідно дали подібні результати.

Клінічні наслідки (ефективність) у досліджуваних групах детально описані в [табл. 4](#). Під час періоду спостереження відмічали більшу частку зниження рівня HbA1c при застосуванні брендового препарату порівняно з генеричним (–6,8% проти –4,1%;  $p = 0,013$ ), тоді як зменшення кількості госпіталізацій було на 19,1% вищим у разі застосування брендового препарату (8,9% проти 11,0%;  $p = 0,148$ ), хоча й не досягло статистичної значущості. Смертність була вищою при застосуванні генеричного метформіну, хоча й не досягла статистичної значущості (1,4% проти 2,1%;  $p = 0,258$ ).

У [табл. 5](#) наведено прихильність до лікування, госпіталізації та значення HbA1c за групами дослідження та віковими діапазонами (підгрупами). Протягом періоду спостереження (24 міс) помітних відмінностей від даних, проаналізованих раніше, не виявлено. Крім того, в моделі логістичної регресії (з поправкою на коваріати) можна було з'ясувати, чи існує зв'язок між ступенем метаболічного контролю (зниження рівня HbA1c) і застосуванням брендового метформіну порівняно з генериком (відношення шансів (odds ratio — OR)=0,75; 95% ДІ 0,67–0,84;  $p < 0,001$ ). Щодо госпіталізацій остаточних результатів не виявлено (OR=1,26; 95% ДІ 0,92–1,7;  $p = 0,149$ ).

Прихильність до лікування протягом 24 міс була пов'язана із застосуванням брендового препарату ( $r = -0,253$ ;  $p < 0,001$ ) і дозуванням на добу ( $r = -0,209$ ;  $p = 0,002$ ) і не була пов'язана з медичним спеціалістом, який ініціював призначення ( $r = 0,057$ ;  $p = 0,537$ ). Крім того, зазначено, що середня кількість переходів з «комерційного бренду» на генерики (середнє значення: 2,5 переходу на пацієнта;  $r = -0,306$ ;  $p < 0,001$ ) була пов'язана зі збільшенням кількості припинен-

**Таблиця 2** Базові характеристики досліджуваних груп

Досліджувані групи, PSM	Бренд	Генерик	p	SC
Кількість пацієнтів, %	n=863	n=863		
<b>Соціально-демографічні характеристики</b>				
Середній вік, років (SD)	61,0 (9,5)	60,6 (8,6)	0,354	0,022
Стать (жінки)	453 (52,5%)	455 (52,7%)	0,923	0,002
<b>Загальна супутня патологія</b>				
Середня кількість діагнозів (SD)	2,3 (1,4)	2,4 (1,3)	0,145	0,035
Середній індекс коморбідності Чарлсона (SD)	1,8 (1,2)	1,8 (1,1)	0,856	0,004
<b>Супутні захворювання, n (%)</b>				
Артеріальна гіпертензія	486 (56,3)	519 (60,1)	0,107	0,039
Дисліпідемія	461 (53,4)	570 (54,5)	0,356	0,029
Ожиріння	264 (30,6)	262 (30,4)	0,917	0,003
Активні курці	85 (9,8)	107 (12,4)	0,092	0,041
Інфаркт міокарда	90 (10,4)	93 (10,8)	0,815	0,006
Інсульт	58 (6,7)	43 (5,0)	0,124	0,037
Захворювання периферичних артерій	47 (5,4)	57 (6,6)	0,312	0,024
Серцева недостатність	73 (8,5)	58 (6,7)	0,173	0,033
Ниркова недостатність	67 (7,8)	60 (7,0)	0,519	0,016
Бронхіальна астма	50 (5,8)	50 (5,8)	0,999	0,001
Хронічне обструктивне захворювання легень	79 (9,2)	67 (7,8)	0,299	0,025
Нефропатія	18 (2,1)	20 (2,3)	0,743	0,008
Депресивний синдром	73 (8,5)	56 (6,5)	0,120	0,037
Злоякісні новоутворення	112 (13,0)	117 (13,6)	0,723	0,009

Тут і в [табл. 3](#): SC — стандартизований коефіцієнт.

ня лікування. 58,2% пацієнтів (n=502) отримували  $\geq 2$  різних «комерційних брендів» протягом періоду спостереження.

### Обговорення

Результати проведеного дослідження демонструють, що у пацієнтів віком >50 років, які отримують полімедикаментозну терапію і починають монотерапію брендовим метформіном, відмічають більшу прихильність до лікування, що сприяє кращому метаболічному контролю (рівень HbA1c) порівняно з тими, хто застосовує генеричний препарат. Проте слід зазначити, що в розглянутій літературі наявна недостатня кількість обсерваційних досліджень, проведених у реальних умовах, — фактор, який заважає порівнянню результатів, хоча й підкреслює унікальність цього дослідження.

Генерик має такий самий якісний/кількісний склад діючої речовини та лікарську форму з доведеною біоеквівалентністю (біодоступністю), як і референтний (брендований) препарат. У країні проведення зазначеного дослідження вихід цих препаратів на ринок сприяв зниженню аптечної вартості для системи охорони здоров'я, хоча в да-

ний час як генерики, так і брендові препарати мають однакову закупівельну вартість у зв'язку з наявністю системи референтних цін і однорідні групи, які вимагають, щоб ціни на брендові та непатентовані ліки були однаковими. У цьому сценарії не повинно бути жодних фармакологічних чи економічних аргументів, які перешкоджають безвибірковому призначенню брендівих або генеричних ліків.

У випадку генеричних лікарських засобів можуть існувати відмінності у складі допоміжних речовин та зовнішньому вигляді — фактор, який може спричинити проблеми з біологічним виглядом (тип упаковки, форма таблетки тощо). Загальні результати дослідження узгоджуються з дослідженнями, які підтверджують можливість того, що зміна зовнішнього вигляду препарату під час виписки за рецептом може викликати плутанину у пацієнтів і знизити прихильність до лікування. A.S. Kesselheim та співавторами (2013) показано, що зміна кольору та форми таблеток/капсул підвищує ризик припинення лікування у пацієнтів із епілепсією [1]. Зазначено, що зміна між різними генериками може бути пов'язана з ризиком для здоров'я пацієнтів,

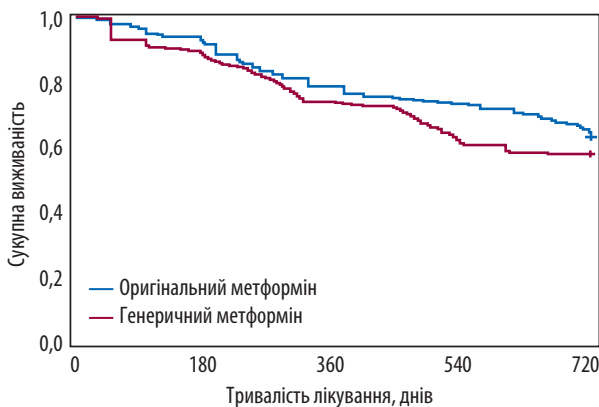
**Таблиця 3** Прихильність до лікування, серцево-судинні ліки та інші цікаві змінні

Досліджувані групи, PSM	Бренд	Генерик	p	SC
Кількість пацієнтів, %	n=863	n=863		
<b>Спеціаліст, який призначав метформін</b>				
Сімейний лікар	763 (88,4%)	781 (90,5%)	0,402	0,041
Ендокринолог	41 (4,8%)	35 (4,1%)		
Лікар-інтерніст	21 (2,4%)	21 (2,4%)		
Інші спеціальності	38 (4,4%)	26 (3,0%)		
<b>Метформін: добова доза, мг (середня)</b>				
1 таблетка на добу	337 (39,0%)	371 (43,0%)	0,246	0,040
2 таблетки на добу	488 (56,5%)	458 (53,1%)		
3 таблетки на добу	38 (4,4%)	34 (3,9%)		
<b>Час з моменту встановлення діагнозу, років</b>				
Медіана (P25–P75)	13 (12–14)	13 (12–14)	0,371	0,022
<b>Тривалість лікування, міс</b>				
Медіана (P25–P75)	595 (481–70)	554 (318–730)	<0,001	0,089
<b>Серцево-судинні препарати (середнє значення)</b>				
Антигіпертензивні засоби	2,4 (1,5)	2,5 (1,5)	0,137	0,039
Діуретики	22 (2,5%)	23 (2,7%)	0,880	0,004
Блокатори $\beta$ -адренорецепторів	171 (19,8%)	156 (18,1%)	0,357	0,022
Блокатори кальцієвих каналів	228 (26,4%)	222 (25,7%)	0,742	0,008
Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему	161 (18,7%)	169 (19,6%)	0,624	0,012
Ліпідознижувальні засоби	550 (63,7%)	564 (65,4%)	0,481	0,017
Інші пероральні антигіперглікемічні препарати	459 (53,2%)	450 (52,1%)	0,664	0,010
Антитромботичні засоби	29 (3,4%)	23 (2,7%)	0,398	0,020
Ацетилсаліцилова кислота	225 (26,1%)	200 (23,2%)	0,119	0,023
	72 (8,3%)	83 (9,6%)	0,354	0,022
<b>Тривалість лікування</b>				
6 міс	80,6%	78,1%	0,191	0,032
Коефіцієнт ризику <sup>1</sup> для бренда <sup>2</sup>		0,84 (95% ДІ 0,68–1,10)	0,101	
12 міс	75,7%	68,4%	0,001	0,091
Коефіцієнт ризику <sup>1</sup> для бренда <sup>2</sup>		0,73 (95% ДІ 0,61–0,67)	<0,001	
24 міс	63,2%	58,2%	0,034	0,081
Коефіцієнт ризику <sup>1</sup> для бренда <sup>2</sup>		0,83 (95% ДІ 0,71–0,96)	0,013	

<sup>1</sup>Hazard ratio. <sup>2</sup>Регресія пропорційних ризиків Кокса (з поправкою на коваріати).

особливо з хронічними захворюваннями. R.B. Goldszmidt та співавтори (2019) описують, як зміни в генеричних лікарських засобах (різні комерційні назви) можуть вплинути на дотримання терапевтичного режиму та клінічну ефективність [2]. G.L. Colombo та співавтори (2016) описують, що прихильність до лікування є важливим фактором метаболічного контролю та запобігання прогресуванню захворювання [3]. Старіння, супутні захворювання та поліпрагмазія можуть вплинути на прихильність і впливати на результат лікування. Результати вищенаведеного дослідження узгоджуються з цими спостереженнями.

**Рисунок 2** Криві Каплана — Мейєра прихильності до лікування та сукупної ймовірності продовження лікування після 24 міс спостереження



Криві Каплана — Мейєра: метод логарифмічного ранжування (Мантела — Кокса). Порівняння:  $\chi^2=6,608$ ;  $p=0,010$ .

Результати дослідження свідчать, що прихильність до лікування через 24 міс була вищою при застосуванні брендового метформіну, ніж генеричного препарату (63,2% проти 58,2%; відношення ризиків (hazard ratio — HR)=0,83). J.H. Flory, A.I. Mushlin (2020) у когорті з 1259 осіб продемонстрували рівень передчасного вибуття 20,3% учасників [4]. Автори зазначають, що призначення низьких початкових доз метформіну покращує прихильність до лікування. Інші автори відмічають прихильність до лікування на рівні <70% після одного року спостереження. При порівнянні антигіперглікемічних препаратів різних марок і генериків F. Trotta та співавтори (2014) у своєму дослідженні вказують, що 61,0% пацієнтів, яким призначено

генерик, застосовували той самий комерційний бренд, 23,3% одноразово змінили його, 15,7% — змінювали багато разів [5]. Автори демонструють, що у пацієнтів літнього віку, які отримували антигіперглікемічні препарати, прихильність до лікування між групами (бренд та генерик) була подібною. Однак необхідно враховувати вплив на прихильність багаторазової зміни генериків (припинення лікування). Результати прихильності до лікування, отримані у вищенаведеному дослідженні, дещо вищі, ніж ті, про які повідомляють ці автори. Можливі причини цього: а) метод вимірювання прихильності до лікування, б) дослідження нещодавнє та/або в) у ньому брали участь пацієнти, які регулярно здійснюють відвідування для подальшого спостереження та підлягають спеціальному моніторингу медичними сестрами. Отримані результати узгоджуються з цими спостереженнями, хоча не виявлено жодного схожого дослідження, в якому порівнювали б брендовий і генеричний метформін. У цьому відношенні, а також беручи до уваги відомі причини недотримання режиму лікування, які можуть бути навмисними (соціально-демографічні фактори, побічні ефекти, нерозуміння лікування чи стану здоров'я тощо) або ненавмисними (забування правильного прийому ліків тощо), результати дослідження показують, що призначення генериків можна вважати додатковим фактором, який слід враховувати в цій когорті пацієнтів.

В інших дослідженнях, в яких порівнювали брендові та генеричні препарати, відмічали суперечливі результати. При застосуванні генеричних препаратів при серцево-судинних захворюваннях загалом (всіх пацієнтів разом) не виявлено розбіжностей між двома групами препаратів щодо прихильності до лікування. Однак у неврології та психології дані більш суперечливі і залежать від хвороби, яку лікують. Розбіжності очевидні залежно від використаної методології, досліджуваної популяції та інших факторів, пов'язаних із медичними працівниками та пацієнтами.

Протягом періоду спостереження відзначено більшу частку зниження рівня HbA1c при застосуванні брендового препарату, ніж генерика, у той час як зменшення кількості госпіталізацій становило 19,1%, хоча статистичної значущості не досягнуто (невеликий розмір вибірки). Зв'язок між прихильністю до лікування та досягненням терапевтичних цілей контролю та ризиком розвитку ускладнень при прогресуванні захворювання не викликав сумнівів. У цьому відношенні отримані результати узгоджуються з доказами, наявними в літературі.

**Таблиця 4** Клінічні наслідки (ефективність) у групах дослідження

Досліджувані групи, PSM	Бренд	Генерик	p
Кількість пацієнтів, %	n=863	n=863	
<b>Клінічні наслідки</b>			
Початковий рівень HbA1c, % (SD)	7,3 (1,7)	7,3 (1,4)	0,921
Фінальний рівень HbA1c, % (SD)	6,8 (1,5)	7,0 (1,3)	0,869
Госпіталізація (ускладнення) <sup>1</sup>	8,9%	11,0%	0,148
<b>Відмінності/зниження</b>			
Фінальний—початковий рівень HbA1c (абсолютний показник)	-0,5 (1,1)	-0,3 (0,9)	
Фінальний—початковий рівень HbA1c (відносний показник)	-6,8%	-4,1%	0,013
Госпіталізація: бренд—генерик (абсолютний показник)	-2,1%		
Госпіталізація: бренд—генерик (відносний показник)	-19,1%		

<sup>1</sup>Детальна інформація про ускладнення, що виникли під час спостереження (2 роки): при застосуванні брендового та генеричного метформіну — 77 та 95 подій відповідно. Для досліджуваних груп: брендовий препарат проти генерика (діабетична декомпенсація: 12 проти 17; ниркова недостатність: 25 проти 29; ішемічна хвороба серця: 22 проти 27; порушення мозкового кровообігу: 18 проти 22 відповідно. За період спостереження померли (з усіх причин) 30 пацієнтів: 12 (1,4%) у групі застосування брендового препарату і 18 (2,1%) — у групі генерика.



**Таблиця 5** Підгруповий аналіз. Прихильність до лікування, госпіталізація та значення HbA1c по групах дослідження та за віковим діапазоном

Досліджувані групи, PSM	Бренд	Генерик	Різниця
<b>Тривалість лікування</b>			
50–64 роки (бренд: n=591; генерик: n=598)	62,8%	57,0%	-5,8%*
65–79 років (бренд: n=233; генерик: n=231)	64,1%	59,5%	-4,6%
≥80 років (бренд: n=39; генерик: n=34)	65,2%	61,8%	-3,4%
<b>Госпіталізація (прийом)</b>			
50–64 роки	7,4%	10,1%	2,7%
65–79 років	10,2%	13,7%	3,5%
≥80 років	14,4%	18,4%	4,0%
<b>Значення HbA1c</b>			
<b>50–64 роки</b>			
Початковий рівень HbA1c, % (SD)	7,4 (1,5)	7,4 (1,4)	0,0
Фінальний рівень HbA1c, % (SD)	6,9 (1,4)	7,1 (1,4)	0,2
Різниця: фінальний–початковий рівень HbA1c	-0,5 (1,1)	-0,3 (1,0)	0,2
Статистична значущість (різниця)	p<0,001	p<0,001	
<b>65–79 років</b>			
Початковий рівень HbA1c, % (SD)	7,1 (1,3)	7,1 (1,3)	0,0
Фінальний рівень HbA1c, % (SD)	6,6 (1,2)	6,9 (1,3)	0,3
Різниця: фінальний–початковий рівень HbA1c	-0,5 (1,0)	-0,2 (1,0)	0,3
Статистична значущість (різниця)	p<0,001	p=0,102	
<b>≥80 років</b>			
Початковий рівень HbA1c, % (SD)	6,9 (1,1)	7,2 (1,2)	0,3
Фінальний рівень HbA1c, % (SD)	6,4 (1,1)	7,1 (1,1)	0,7
Різниця: фінальний–початковий рівень HbA1c	-0,5 (1,0)	-0,1 (1,0)	0,4
Статистична значущість (різниця)	p<0,001	p=0,779	

Значення, виражені у відсотках або середніх (SD). SD: стандартне відхилення; HbA1c: глікозильований гемоглобін; PSM: відповідність оцінки схильності. \*p<0,05.

Деякі автори рекомендують виділяти назву діючої речовини на етикетках упаковок генеричних препаратів і звертають увагу на наслідки, які може мати зміна зовнішнього вигляду упаковки при випусканні нового рецепта, на прихильність пацієнтів до лікування. Результати цього дослідження підтверджують вищезазначене. У цьому відношенні, припускаючи однакову ефективність та біоеквівалентність брендового і генеричного препаратів, результати цього дослідження дозволяють припустити, що зміна зовнішнього вигляду препарату можуть вплинути на безпеку пацієнтів, особливо при хронічних захворюваннях, у пацієнтів похилого віку та/або хворих, які отримують полімедикаментозну терапію. Зменшення мінливості зовнішнього вигляду (зображення препарату тощо) між хімічно ідентичними препаратами може сприяти неприпиненню лікування та підвищенню прихильності, хоча цього технічно складно досягти. Тому треба або регулювати стандартизацію зовнішнього вигляду, або, що краще, оцінювати вплив, спричинений зміною зовнішнього вигляду, як показано в цьому дослідженні.

Можливі обмеження дослідження властиві ретроспективним дослідженням; це недостатня реєстрація захворювання; можлива зміна фахівців і пацієнтів через обсерваційний дизайн; система вимірювання, що використовується для основних змінних дослідження; можлива неточність у діагностичному кодуванні або відсутність будь-якої змінної, яка могла би вплинути на кінцевий результат (соціально-економічний рівень пацієнтів, зміна призначеної фармакологічної дози, закупівля ліків, побічні реакції тощо). Однак головним запереченням було упередження вибору

з боку лікаря, відповідального за початок лікування брендовим або генеричним препаратом, оскільки це не робилося випадковим чином, як зазвичай відбувається в реальному житті. Проте цей можливий фактор не повинен вплинути на результати дослідження. Було б цікаво проаналізувати різні причини припинення застосування препарату, оскільки показники щодо недостатньої ефективності і переносимості різні; на жаль, ця інформація недоступна в базі даних. Незважаючи на те що в дослідженні пацієнти розпочали нове лікування метформіном у дозі 850 мг у якості монотерапії, не можна виключити наявність помилки при відборі: по-перше, тому що початкові рівні HbA1c, можливо, були особливо низькими, по-друге, через малий розмір вибірки. Однак цей потенційний вплив має бути рівномірно розподілений між двома дослідницькими групами, що не повинно вплинути на отримані результати.

Майбутні сценарії мають бути зосереджені на повторенні цього дослідження в інших закладах охорони здоров'я та просуванні стратегій цілеспрямованого втручання, щоб сприяти дотриманню пацієнтами лікування, призначеного лікарями. Підсумовуючи, можна зазначити, що пацієнти, які приймають полімедикаментозну терапію і починають нове лікування ЦД 2-го типу брендовим метформіном, мають вищий ступінь прихильності до лікування, ніж ті, хто розпочинає терапію генеричним метформіном, що забезпечує кращий метаболічний контроль (відсоткове зниження рівня HbA1c).

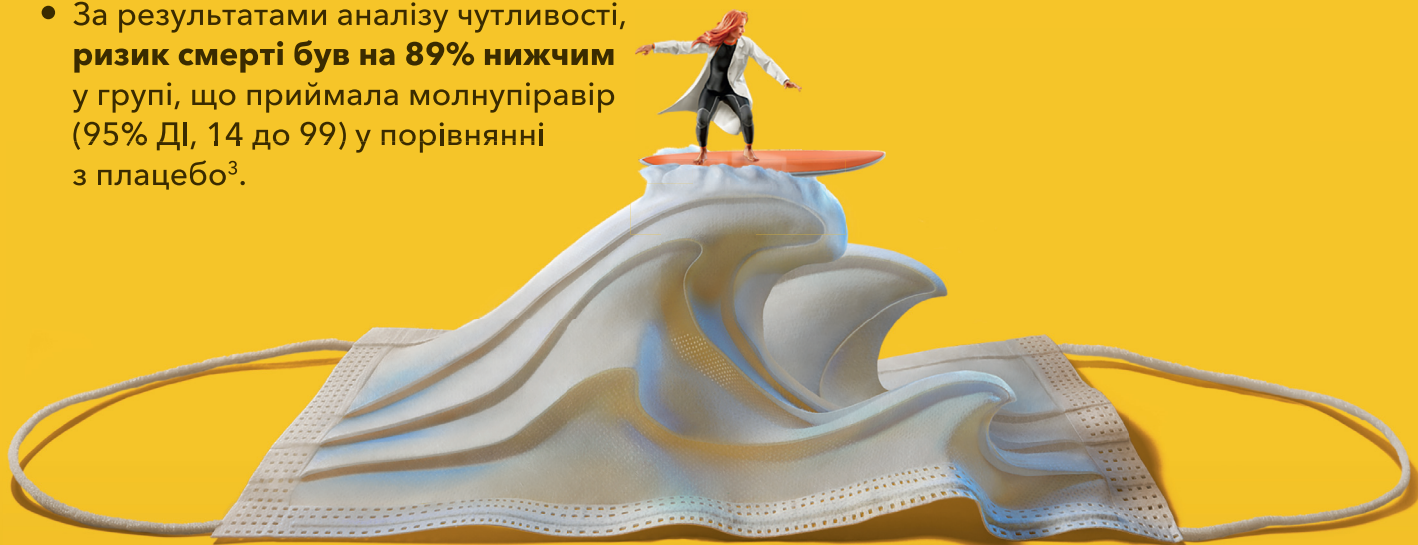
□

Список використаної літератури — [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)  
UA-GLUC-PUB-092022-113

# Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які мають високий ризик прогресування до важкої форми COVID-19<sup>1,2</sup>

- Знижує ризик госпіталізації та/або смерті<sup>1,3</sup>
- За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо<sup>3</sup>.



## ДОПОМОЖІТЬ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ ПОДОЛАТИ COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР ІА/19/84/01/01. 3. J. Verma, M. M. Gomes da Silva, D. V. Muzungu et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOINUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. ІА/19/84/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникнути серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції: Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо) та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірної тяжкості). Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація: Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зціджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки: Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, це не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і прийняти рішення про застосування молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або утримувана особа медичного працівника відповідальні за об'єктивне запитування про всі серйозні побічні явища та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформація про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче). Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: [www.fda.gov/medwatch/report.htm](http://www.fda.gov/medwatch/report.htm); Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі спланиваним пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть. Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Fisher Lane, Rockville, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запити форми. Крім того, слід надати копії усіх форм FDA MedWatch до: «Merck Sharp & Dohme Корп», дочірньої компанії «Merck Ко. Інкс», Кенілворт, Нью-Джерсі США. Факс: 215-616-5677. Електронна пошта: [froc-usa@msd.com](mailto:froc-usa@msd.com). Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнта та осіб, які здійснюють догляд за ними. Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравіру для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтеся з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів іншими, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про «небажані» явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на [rlattasoc@glance.ukraine@msd.com](mailto:rlattasoc@glance.ukraine@msd.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com). ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038. тел./факс: +38 044 393 74 80 [www.msd.ua](http://www.msd.ua) ІА-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.

# Молнупіравір у лікуванні пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості: дані клінічних досліджень

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) видало дозвіл на екстрене застосування (Emergency Use Authorization — EUA) для препарату молнупіравір, аналогу нуклеозиду, що пригнічує реплікацію SARS-CoV-2 шляхом вірусного мутагенезу, для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) легкого та середнього ступеня тяжкості у дорослих пацієнтів з позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають високий ризик прогресування до тяжкої форми COVID-19, включаючи госпіталізацію або летальний наслідок, а також для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені FDA, недоступні або клінічно недоцільні [1]. Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про державну реєстрацію лікарського засобу (медичного імунобіологічного препарату) для екстреного медичного застосування» від 26.01.2022 р. № 160 молнупіравір у формі капсул по 200 мг включено в Перелік зареєстрованих лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) для екстреного медичного застосування, які вносяться до Державного реєстру лікарських засобів України [2]. У Настанові Всесвітньої організації охорони здоров'я «WHO Therapeutics and COVID-19: living guideline» молнупіравір зазначено в переліку рекомендованих терапевтичних варіантів у пацієнтів з нетяжким перебігом COVID-19 із найвищим ризиком госпіталізації (за винятком вагітних, жінок, які годують грудьми, та дітей) [3]. Ця інформація міститься і в поточній вітчизняній «живій» клінічній настанові «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19», останній перегляд якої датований серпнем 2022 р. [4]. З відповідними рекомендаціями щодо застосування молнупіравіру можна також ознайомитися на сайтах Національних інститутів охорони здоров'я США (National Institutes of Health — NIH) [5], Національної служби охорони здоров'я (National Health Service — NHS) [6] та Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) [7].

## Механізм дії

Молнупіравір є проліками з противірусною активністю щодо SARS-CoV-2. Він метаболізується до аналогу цитидинового нуклеозиду (N<sup>4</sup>-Hydroxycytidine — NHC), який розподіляється в клітинах, де фосфорилується до утворення фармакологічно активного рибонуклеозидтрифосфату (NHC-TP). Включення останнього у РНК SARS-CoV-2 вірусною РНК-полімеразою (nsp12) призводить до накопичення шкідливих помилок у всьому вірусному геномі, що зрештою робить вірус неінфекційним і нездатним до реплікації. Цей механізм дії, відомий як «катастрофа помилок вірусу» або «летальний мутагенез вірусу», підтверджується даними біохімічних аналізів та клітинних культур, дослідженнями інфекції SARS-CoV-2 на тваринних моделях та аналізом послідовностей геному SARS-CoV-2 у людей, які отримували молнупіравір [8–10].

### Важливо!

*Молнупіравір необхідно прийняти якомога швидше після встановлення діагнозу COVID-19 та застосовувати протягом 5 днів після появи симптомів.*

*Спосіб застосування та доза: 800 мг (4 капсули по 200 мг) приймати перорально кожні 12 год протягом 5 днів, з їжею або без.*

## Молнупіравір у негоспіталізованих невакцинованих пацієнтів із COVID-19 легкого та помірною ступеня тяжкості: дані дослідження MOVE-OUT фази III

Дозвіл на екстрене застосування молнупіравіру базується на даних 1433 пацієнтів зі 107 центрів у 20 країнах, отриманих у дослідженні MOVE-OUT III фази [11]. Це подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне

дослідження, в якому оцінювали ефективність та безпеку лікування молнупіравіром, розпочатого протягом 5 днів після появи симптомів у негоспіталізованих невакцинованих дорослих осіб із лабораторно підтвердженим COVID-19 легкого або помірною ступеня тяжкості і принаймні одним фактором ризику прогресування до тяжкої форми COVID-19 (вік >60 років, цукровий діабет, ожиріння (індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), хронічна хвороба нирок, серйозні захворювання серця (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, кардіоміопатія), хронічна обструктивна хвороба легень або онкологічне захворювання в активній формі).

Учасники дослідження були випадковим чином розподілені у співвідношенні 1:1 на прийом 800 мг молнупіравіру перорально 2 рази на добу протягом 5 днів або плацебо. Первинна кінцева точка ефективності — госпіталізація або смерть на 29-й день; частота побічних ефектів була основною кінцевою точкою безпеки.

Загалом 1433 учасники пройшли рандомізацію (середній вік 43 роки; 49% — чоловіки); 716 отримували молнупіравір, 717 — плацебо. Загалом базові характеристики у групах були подібними. Проміжний аналіз продемонстрував переваги молнупіравіру: ризик госпіталізації з будь-якої причини або смерті до 29-го дня був нижчим при прийомі молнупіравіру (28 з 385 учасників; 7,3%) порівняно з плацебо (53 з 377 учасників; 14,1%) (різниця  $-6,8$  відсоткових пунктів; 95% довірчий інтервал (ДІ)  $-11,3...-2,4$ ;  $p=0,001$ ). При аналізі всіх учасників, які пройшли рандомізацію, частка тих, що були госпіталізовані або померли до 29-го дня, була нижчою у групі молнупіравіру, ніж у групі плацебо (6,8% (48 з 709) проти 9,7% (68 з 699); різниця  $-3,0$  відсоткових пункти; 95% ДІ  $-5,9...-0,1$ ). Результати аналізу підгруп значною мірою узгоджувалися із загальними результатами; у деяких підгрупах, таких як пацієнти з ознаками попередньої інфекції SARS-CoV-2, пацієнти з низьким базовим вірусним навантаженням, пацієнти з цукровим діабетом, точкова оцінка різниці була на користь



плацебо. Повідомлялося про 1 смерть у групі молнупіравіру та 9 — у групі плацебо до 29-го дня. Побічні ефекти зареєстровані у 216 з 710 (30,4%) учасників у групі молнупіравіру та 231 із 701 (33,0%) — у групі плацебо.

Зроблено висновок, що **раннє лікування молнупіравіром знижує ризик госпіталізації або смерті у невакцинованих дорослих пацієнтів із COVID-19 із групи ризику з відсутністю очевидних побоювань щодо безпеки.**

### Молнупіравір у негоспіталізованих повністю вакцинованих пацієнтів із COVID-19 легкого та помірного ступеня тяжкості з ризиком прогресування захворювання

У ретроспективному когортному дослідженні A. Vena та співавторів (2022), проведеному на базі Поліклінічної лікарні Сан-Мартіно в Генуї (Італія), продемонстровано ранній клінічний досвід застосування молнупіравіру при COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості у негоспіталізованих повністю вакцинованих пацієнтів із ризиком прогресування захворювання [12].

Об'єктом дослідження були 145 дорослих пацієнтів, середній вік — 71,0 рік; 60,7% — чоловіки. Учасники мали принаймні одну характеристику (індекс маси тіла >30 кг/м<sup>2</sup>) або основний медичний стан, пов'язаний із підвищеним ризиком тяжкого захворювання COVID-19. Найчастішим фоном захворювання було тяжке серцево-судинне захворювання (37,2%), первинний або набутий імунodefіцит (22,8%) та онкологічні/онкогематологічні захворювання в активній фазі (22,1%). Первинним результатом у дослідженні була частота госпіталізації з усіх причин на 30-й день після закінчення терапії молнупіравіром. Вторинні кінцеві точки включали потребу в будь-якій добавці кисню з будь-якої причини, госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії, 30-денну смертність від усіх причин.

Стандартну дозу молнупіравіру 800 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів розпочинали застосовувати якомога швидше протягом 5 днів після появи симптомів.

Через 30 днів після встановлення діагнозу COVID-19 лише 4 зі 145 пацієнтів (2,7%) потребували госпіталізації. Випадків розвитку тяжкої форми COVID-19, потрапляння до реанімації або летального результату не виявлено в жодного пацієнта протягом періоду спостереження. Побічні явища легкого ступеня виникли у 2 (1,4%) пацієнтів.

Підсумовуючи, дослідники зазначили, що отримані дані свідчать про **позитивні клінічні результати та безпеку застосування молнупіравіру у повністю вакцинованих пацієнтів із легким або помірним перебігом COVID-19.** У популяції пацієнтів старечого віку із ризиком прогресування захворювання більшість **не потребували госпіталізації чи будь-якого додаткового застосування кисню, і всі вижили.**

### Молнупіравір у вакцинованих і невакцинованих пацієнтів із COVID-19: дані дослідження AGILE CST2 фази II

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні AGILE CST2 II фази, проведеному у 5 клінічних центрах Великої Британії, вивчали безпеку і вірусологічну ефективність молнупіравіру у стандартній рекомендованій дозі у вакцинованих та невакцинованих дорослих пацієнтів

із COVID-19 [13]. У дослідженні взяли участь 180 дорослих амбулаторних пацієнтів віком ≥18 років без неконтрольованих хронічних станів із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 протягом 5 днів після появи симптомів. Інфікування SARS-CoV-2 було представлено варіантами Delta (40%), Alpha (21%), Omicron (21%) та EU1 (16%). Участь у дослідженні брали особи незалежно від того, були вони невакциновані чи отримали одну або декілька доз вакцин.

Учасників було випадковим чином розподілено у співвідношенні 1:1 для прийому молнупіравіру по 800 мг перорально 2 рази на добу протягом 5 днів або плацебо.

Прийом молнупіравіру асоціювався зі швидшим середнім часом отримання негативного результату тесту полімеразної ланцюгової реакції: 8 днів порівняно з 11 днями для плацебо. Відмінність не була статистично значущою; статистична переоцінка свідчить, що дослідження, ймовірно, не було достатньо потужним. Різниця між вакцинованими та невакцинованими пацієнтами не виявлено. «Post hoc»-аналіз титрів вірусу на 5-й день показав статистично значуще нижчий рівень у пацієнтів, які отримували молнупіравір. Ця різниця залишалася статистично значущою для вакцинованих пацієнтів (що вказує на достаточну вірусологічну ефективність у цих пацієнтів), але не для невакцинованих. Протягом 29 днів відмічали транзиторне підвищення титру вірусу у 3 пацієнтів, які отримували молнупіравір, і у 4 учасників, які отримували плацебо. Госпіталізованих пацієнтів серед тих, хто отримував молнупіравір, не зареєстровано, порівняно з 4 хворими у групі плацебо. Летального результату, рівня сатурації кисню <92%, випадків потребування штучної вентиляції легень не зареєстровано. Не виявлено жодної різниці між групами за всіма клінічними оцінками, і всі вони мали дуже низькі бали (що свідчить про низьку клінічну тяжкість).

Зроблено висновок про **хорошу переносимість молнупіравіру з доказами високої ймовірності протівірусної ефективності в популяції вакцинованих і невакцинованих пацієнтів, інфікованих широким спектром варіантів вірусу SARS-CoV-2.**

#### **Важливо!**

*Молнупіравір не затверджено:*

- для застосування у пацієнтів віком до 18 років;
- для початку лікування пацієнтів, які потребують госпіталізації через COVID-19 (користь від лікування молнупіравіром не відмічена у пацієнтів, коли лікування було розпочато після госпіталізації через COVID-19);
- для застосування довше ніж 5 днів поспіль;
- у якості профілактики до або після контакту з хворими для попередження COVID-19.

*Застосування молнупіравіру в період вагітності не рекомендовано. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловікам репродуктивного віку, які ведуть активне статеве життя з жінками репродуктивного віку, слід належним чином і постійно використовувати надійний метод контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 3 міс після прийому останньої дози.*

*Грудне вигодовування не рекомендовано під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру.*

Список використаної літератури — [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

# Фармакотерапевтичне порівняння блокаторів $\beta$ -адренорецепторів (бісопрололу, карведилолу, небівололу): фокус на сучасні дані доказової медицини

Т.Л. Можина

Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

**Анотація.** Активне застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів у лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями робить актуальним питання вибору оптимального препарату. Мета цього огляду полягає в порівнянні механізму дії, фармакологічних властивостей та сучасних даних доказової медицини щодо здатності бісопрололу, карведилолу та небівололу впливати на показники летальності. Проведений аналіз зазначених показників двох  $\beta_1$ -селективних (бісопролол, небіволол) та одного кардіонеселективного блокатора  $\beta$ -адренорецепторів (карведилол) свідчить на користь оригінального бісопрололу. Завдяки особливостям механізму дії та фармакологічним характеристикам бісопролол має високу афінність до серцевих  $\beta_1$ -адренорецепторів, позбавлений ефекту метаболізму першого проходження через печінку, йому притаманні висока біодоступність (яка не залежить від особливостей та швидкості метаболізму) та рівномірно розподілений між печінкою та нирками кліренс, тривалий період напіввиведення; бісопролол не впливає на опір дихальних шляхів, вуглеводний та ліпідний обмін, ерекtilьну функцію. Усе це не чинить значного негативного впливу на гладкі м'язи бронхів, забезпечує передбачуваний ефект бісопрололу щодо частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та надає цілодобовий антишемічний та антигіпертензивний захист. Бісопролол можна призначати один раз на добу, рекомендувати хворим з коморбідною хронічною обструктивною патологією легень, цукровим діабетом, дисліпідеміями, ожирінням та чоловікам молодого віку. Головним аргументом на користь бісопрололу є його здатність вірогідно покращувати виживання хворих на артеріальну гіпертензію, стенокардію порівняно з іншими блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів.

**Ключові слова:** блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, бісопролол, карведилол, небіволол, виживання, прогноз.

## Вступ

З точки зору класичної фармакології, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (ББА) є антагоністами  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -АР), які відіграють важливу роль у контролі багатьох фізіологічних процесів: артеріального тиску, серцебиття, реактивності дихальних шляхів, а також деяких метаболічних процесів [1, 2]. Одразу після відкриття ББА медики почали активно застосовувати їх у лікуванні різноманітних захворювань, у тому числі серцево-судинної патології (артеріальна гіпертензія — АГ, серцева недостатність — СН) [1–3].

Сучасна класифікація передбачає розподіл ББА на три покоління. До I генерації відносять неселективні препарати, які виявляють майже однакову активність щодо  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -АР (піндолол, пропранолол). II покоління ББА представлено засобами, що мають більш високу спорідненість з  $\beta_1$ -АР, які переважно розташовані в серці, тому представники зазначеної підгрупи позбавлені значного бронхоконстрикційного ефекту (метопролол, бісопролол, атенолол) [4, 5]. Цю групу препаратів називають  $\beta_1$ -селективними ББА або кардіоселективними ББА. ББА III покоління є препаратами з додатковими судинорозширювальними властивостями, завдяки чому отримали назву «вазодилатційні ББА». Вазодилаторна активність вважається корисною, оскільки вона асоційована зі зниженням периферичного опору судин, збереженням або покращенням серцевого викиду, ударного об'єму і функції лівого шлуночка. Сполуки, які належать до цієї групи, можуть бути селективними або неселективними щодо  $\beta_1$ -АР, але вони мають

додаткові механізми дії, такі як антагоністична активність щодо  $\alpha_1$ -АР (карведилол, лабеталол) і вивільнення оксиду азоту (небіволол), що пояснює їх судинорозширювальну активність [4, 5]. Додатково ББА розділяють на ліпофільні або гідрофільні; цей факт дозволяє охарактеризувати швидкість всмоктування у шлунково-кишковому тракті та метаболізму в печінці, а також оцінити ступінь біодоступності препарату. Ліпофільні засоби (пропранолол, метопролол, карведилол) піддаються швидкому всмоктуванню в кишечнику та екстенсивному метаболізму в печінці, що зумовлює низьку біодоступність та швидке виведення з організму [4–6]. Гідрофільні препарати (соталол, атенолол) мають довший період напіввиведення та кращу біодоступність [3–6]. Амфільні (ліпогідрофільні) сполуки (бісопролол) мають два основних шляхи виведення з організму — печінковий метаболізм і ниркова екскреція, що дозволяє застосовувати їх у хворих із супутніми порушеннями функцій печінки та нирок.

Сьогодні не виникає сумнівів, що впровадження ББА >50 років тому зробило революцію у фармакотерапії та зумовило значний вплив на стан здоров'я мільйонів пацієнтів із серцево-судинними та іншими захворюваннями. Ще з моменту публікації результатів Фрамінгемського дослідження, в якому констатований чіткий зв'язок між частотою серцевих скорочень (ЧСС) та смертністю від усіх причин, наявністю серцево-судинних захворювань та ішемічної хвороби серця (ІХС), стала зрозумілою необхідність контролю серцевого ритму. Протягом останнього десятиріччя ці дані підтвердили декілька метааналізів [7–9]. Так,

підвищення ЧСС у спокої на 10 уд./хв асоційовано з вірогідним зростанням ризику розвитку ІХС (відносний ризик (ВР) 1,07; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05–1,10;  $I^2=61,9\%$ ), раптової серцевої смерті (ВР 1,09; 95% ДІ 1,00–1,18;  $I^2=62,3\%$ ), СН (ВР 1,18; 95% ДІ 1,10–1,27;  $I^2=74,5\%$ ), інсульту (ВР 1,06; 95% ДІ 1,02–1,10;  $I^2=59,5\%$ ), серцево-судинних захворювань (ВР 1,15; 95% ДІ 1,11–1,18;  $I^2=84,3\%$ ), раку будь-якої локалізації (ВР 1,14; 95% ДІ 1,06–1,23;  $I^2=90,2\%$ ) та смертності від усіх причин (ВР 1,17; 95% ДІ 1,14–1,19;  $I^2=94,0\%$ ) [7]. Зростання ЧСС у хворих на СН на кожні 10 уд./хв супроводжується зростанням вірогідності смерті від усіх причин (ВР 1,04; 95% ДІ 1,02–1,06), серцево-судинної смерті (ВР 1,06; 95% ДІ 1,02–1,10) та госпіталізації з приводу СН (ВР 1,05; 95% ДІ 1,01–1,08) [8]. Навіть підвищення ЧСС на 10 уд./хв перед операцією на серці супроводжується вірогідним зростанням ризику смерті від усіх причин (ВР 1,88; 95% ДІ 1,51–2,34;  $p<0,001$ ;  $I^2=0\%$ ), цей ризик зростає майже у 2 рази, якщо ЧСС підвищується після здійснення кардіологічного оперативного втручання (ВР 2,29; 95% ДІ 1,28–4,09;  $p<0,0001$ ;  $I^2=91\%$ ) [9].

Тому нині більшість хворих отримують препарати, які сповільнюють серцевий ритм. Згідно з нещодавно опублікованими даними, 81% пацієнтів, які внесені в реєстр хворих на коронарні захворювання ESC-EORP EUROASPIRE V (European action on secondary and primary prevention by intervention to Reduction Events — European Society of Cardiology), застосовують ББА [10]. Дані реєстру CLARIFY (Проспективний обсерваційний поздовжній реєстр пацієнтів зі стабільною ІХС) демонструють, що ББА застосовують 77% населення Західної та Центральної Європи, а також 87% населення Східної Європи [11]. Таке глобальне поширення ББА стало можливим завдяки їх переконливо доведеним ефективності та безпеці. Один з нещодавно опублікованих метааналізів, що ґрунтується на аналізі даних 25 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких взяли участь хворі на інфаркт міокарда з/без підйому сегменту ST (загальна кількість пацієнтів — 22 423; вік обстежених не перевищував 75 років), підтвердив високу ефективність ББА [12]. Експерти Кокранівського співробітництва переконливо довели, що порівняно з плацебо або відсутністю лікування прийом ББА асоційований зі зниженням ризику смерті від усіх причин (ВР 0,81; 97,5% ДІ 0,73–0,90;  $I^2=15\%$ ;  $n=22\ 085$ ; дані 21 дослідження; докази помірної достовірності), повторного інфаркту міокарда (ВР 0,76; 98% ДІ 0,69–0,88;  $I^2=0\%$ ;  $n=19\ 606$ ; дані 19 досліджень; докази помірної достовірності), серйозних серцево-судинних подій (ВР 0,72; 97,5% ДІ 0,69–0,84;  $n=14\ 994$ ; 15 досліджень; докази з низьким рівнем достовірності) і смертності від серцево-судинних захворювань (ВР 0,73; 98% ДІ 0,68–0,85;  $I^2=47\%$ ;  $n=21\ 763$ ; 19 досліджень; докази з низькою достовірністю) [12]. Отже, наведені дані підтверджують, що призначення ББА хворим віком до 75 років сприяє, щонайменше, зниженню ризику смерті від усіх причин, серйозних серцево-судинних подій, серцево-судинної смертності та інфаркту міокарда на 10% порівняно з плацебо або відсутністю лікування [12].

Мета даного огляду літератури полягає в порівнянні механізму дії, фармакологічних властивостей та сучасних даних доказової медицини щодо здатності найбільш «відомих» препаратів — високоселективного ББА (бісопролол), кардіонеселективного ББА із судинорозширювальною дією (карведилол) та  $\beta_1$ -селективного ББА з вазодилаторними властивостями (небіволол) — впливати на показники летальності.

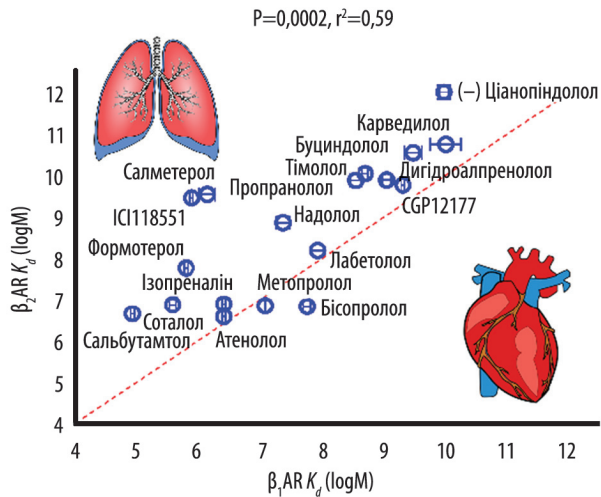
## Механізм дії

Усі ББА мають загальний механізм дії, в основі якого лежить афінність (спорідненість) та зв'язування з  $\beta$ -АР, розташованими в провідній системі та скорочувальних міоцитах: ББА будь-якого покоління конкурують з природними агоністами за місце зв'язування в  $\beta$ -АР та внаслідок цього пригнічують активність агоніста [2, 13]. У серці розташовані як  $\beta_1$ , так і  $\beta_2$ -АР, але кількість  $\beta_2$ -АР у серцевому м'язі значно менша, ніж така  $\beta_1$ -АР. У фізіологічних умовах  $\beta_1$ -АР активуються завдяки двом медіаторам-катехоламінам (адреналіну та норадреналіну), які вивільнюються у пресинаптичний простір у нервовому волокні або циркулюють у крові. ББА перешкоджають нормальному ліганду (норадреналіну або адреналіну) зв'язуватися з  $\beta_1$ -АР шляхом конкуренції за місце зв'язування [2, 13]. Існує ще один механізм дії ББА, який пов'язаний з особливостями будови  $\beta$ -АР: останні містять G-білок (Gs  $\alpha$ -субодиницю), дія якого опосередковується циклічним аденозинмонофосфатом (цАМФ) і цАМФ-залежною протеїнкіназою, які сприяють зростанню частоти та сили скорочень міокарда. Бісопролол та інші ББА пригнічують цей процес і зумовлюють появу негативної хроно- та інотропної дії (зниження частоти та сили серцевих скорочень), негативного батмотропного ефектів [2, 13].

Незважаючи на схожий основний механізм дії, кожний з ББА, що розглядаються, має декілька фармакологічних особливостей. Одна з найважливіших — селективна афінність до підтипів  $\beta$ -АР. Функціональними наслідками блокади  $\beta_1$ -АР у серці є сповільнення серцевого ритму, зростання діастолічного часу наповнення коронарних артерій, зниження потреби в кисні та гальмування секреції реніну нирками; усі ці ефекти набувають надзвичайного значення при СН та ІХС [2, 13]. «Кардіоселективні» ББА мають вищу спорідненість з серцевими  $\beta_1$ -АР, ніж з  $\beta_2$ - і  $\beta_3$ -АР, розташованими в легенях, судинах, підшлунковій залозі; тому при застосуванні в низьких дозах вони інгібують серцеві  $\beta_1$ -АР та не провокують  $\beta_2$ -опосередковане звуження периферичних судин або бронхіол [2, 13]. З цього приводу зазвичай у літературних джерелах цитується робота С. Smith, M. Teitler (1999) [14], в якій наводиться значення співвідношення селективності  $\beta_2/\beta_1$  для  $\beta$ -АР людини: афінність бісопрололу щодо  $\beta_1$ -АР у 19,6 рази перевищує таку до  $\beta_2$ -АР, тоді як цей показник для карведилолу становить тільки 0,6. Одна з нещодавніх робіт у цій галузі наводить подібні дані та яскраво ілюструє високу спорідненість саме  $\beta_1$ -АР, розташованих у серці (рис. 1) [15]. Згідно з даними, отриманими авторами, найвищу афінність до  $\beta_1$ -АР має бісопролол: серед усіх препаратів він має найбільше значення  $\beta_1$  AR log Kd та розташований у ділянці максимальної специфічності до серцевих  $\beta_1$ -АР, тоді як карведилол розташований у зоні більш значної спорідненості з  $\beta_2$ -АР. Зауважимо, що в зазначеному дослідженні не вивчали відповідні характеристики небіволулу [15].

Нині багато уваги приділяють внутрішній симпатоміметичній активності або здатності препарату (за певних обставин) сприяти активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Деякі ББА виявляють антагоністичну активність щодо  $\beta_1$ -АР, але при цьому поведуться як агоністи інших АР ( $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ), тобто є частковими агоністами. Така комбінована дія може бути корисною, оскільки вона виявляється лише при активації симпатичної системи [2, 13, 14]. Бісопролол та карведилол не мають внутрішньої симпатоміметичної активності, щодо небіволулу літературні дані суперечливі.



**Рисунок 1** Афінність та специфічність різноманітних препаратів до  $\beta_1$ -АР [15]

Карведилол та небіволол мають додаткові механізми дії, які не залежать від здатності блокувати  $\beta$ -АР, але дещо розширюють їх терапевтичний ефект. Так, карведилолу властива антагоністична активність щодо  $\alpha_1$ -АР, яка сприяє вазодилатації периферичних судин та зниженню опору в них [2, 13, 14, 16]. Додаткову судинорозширювальну активність виявляє небіволол, яка пояснюється його здатністю вивільнювати оксид азоту, знижувати оксидативний стрес [2, 13, 14, 16]. Нещодавно в медичній літературі були представлені цікаві факти щодо додаткових властивостей бисопрололу та карведилолу [17]. Доведено, що бисопролол перевищує карведилол у зниженні активності запального процесу у хворих на хронічну СН: рівень високочутливого С-реактивного протеїну, маркера запалення, вірогідно знижувався на тлі лікування бисопрололом ( $p=0,001$ ) порівняно з карведилолом ( $p=0,047$ ) [17].

### Фармакологічні особливості

У таблиці представлені основні фармакокінетичні характеристики бисопрололу, карведилолу та небівололу [2, 6, 18].

**Таблиця** Фармакологічні властивості бисопрололу, небівололу, карведилолу

Показник	Бисопролол	Небіволол	Карведилол
Період напіввиведення, год	10–12	12	1,5
Метаболізм першого проходження	Немає	Є	Є
Спосіб виведення	50% з сечею, 50% з калом	35% з сечею, 44% з калом	Майже повністю з калом
Зв'язування з білками плазми крові	30%	98%	95%
Активні метаболіти	Немає	Є	Є
Біодоступність	90%	12% в осіб зі швидким метаболізмом, 93% в осіб з повільним метаболізмом	25%

Бисопролол та небіволол мають тривалий період напіввиведення, тому можуть призначатися один раз

на добу, на відміну від карведилолу, який рекомендується приймати 2 рази на добу [2, 6, 18]. Небіволол та карведилол піддаються метаболізму в печінці вже при першому проходженні, що зумовлює високу частку зв'язування з білками плазми крові [6, 18]. Бисопролол, навпаки, характеризується відносно невеликою часткою зв'язування з білками плазми крові (30%). Він майже повністю (90%) всмоктується зі шлунково-кишкового тракту та має високу біодоступність (близько 90%), тоді як біодоступність небівололу дуже залежить від генетичних особливостей метаболізму людини; біодоступність карведилолу вкрай низька [6, 18]. Головну роль у метаболізмі бисопрололу відводять ізоферменту цитохрому P450 (CYP) 3A4 (~95%) при мінімальній залежності від активності CYP 2D6. Існують дані, що поліморфізм CYP 2D6 може впливати на фармакокінетику небівололу та карведилолу [6, 18]. Бисопролол має досить просту лінійну кінетику, його концентрація в плазмі крові пропорційна прийнятій дозі в діапазоні 5–20 мг [6, 19]. На відміну від бисопрололу, фармакокінетичний профіль небівололу більш складний та залежить від коефіцієнта варіації площі під кривою «концентрація в плазмі крові — час» після перорального прийому препарату [6].

Карведилол метаболізується у печінці, він майже повністю виводиться з організму з калом, так само як і переважна більшість небівололу, тому у пацієнтів із супутнім ураженням печінки необхідно коригувати дози цих препаратів. Бисопролол має рівномірно «розподілений» кліренс незміненого препарату: він у рівних пропорціях виділяється як нирками (50%), так і печінкою (50%); його метаболіти, які позбавлені фармакологічної активності, також виділяються нирками [6, 18]. Саме тому корекція дози бисопрололу у хворих на АГ, стенокардію з супутнім легким або помірним порушенням функції печінки або нирок не проводиться [19]. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <20 мл/хв) та особам з тяжкими порушеннями функції печінки не рекомендується перевищувати добову дозу 10 мг бисопрололу фумарату [19].

Різнманітні дослідження, які аналізували вплив цих БАА на метаболічні показники, не виявили негативного впливу на рівень глікемії у бисопрололу [20–22], карведилолу [21, 23, 25] та небівололу [24, 25]: вони не погіршували стан вуглеводного обміну та не викликали зростання вмісту глюкози в сироватці крові. В порівняльному дослідженні [26] зіставляли метаболічний профіль бисопрололу та карведилолу. Незважаючи на вірогідне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на тлі прийому карведилолу та відсутність значимих змін цього показника в групі бисопрололу, статистичний аналіз не виявив достовірної міжгрупової різниці у значеннях HbA1c, ліпідного профілю та рівня мікроальбумінурії [26]. Ці дані підтверджують можливість призначення як бисопрололу, так і карведилолу, небівололу хворим із супутнім цукровим діабетом, ожирінням, дисліпопротеїнемією, метаболічним синдромом.

Результати нещодавно опублікованого метааналізу свідчать, що тривале лікування бисопрололом не провокує погіршення стану пацієнтів з хронічною обструктивною хворобою легень. Проаналізувавши дані 24 РКД, дослідники встановили, що пероральний прийом тимололу (BP 3,35; 95% ДІ 1,04–10,85), внутрішньовенне введення пропранололу (BP 10,19; 95% ДІ 1,29–80,41) супроводжується вірогідним зростанням частоти нападів бронхіальної аст-



ми порівняно з плацебо, тоді як пероральний бісопролол майже не провокує появи зазначених нападів (BP 0,46; 95% ДІ 0,02–11,65) [27]. Нині у Великобританії триває дослідження BICS, в якому пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень у закладах первинної та вторинної медичної допомоги призначають бісопролол; вчені поставили мету довести здатність бісопрололу знижувати частоту загострень цієї патології [28]. Ще однією додатковою перевагою бісопрололу є здатність чинити прогнозований дозозалежний вплив на артеріальний тиск та ЧСС (маркери гіперактивності симпатичної нервової системи та ефективності терапії), який зберігається протягом 24 год після прийому препарату, що дозволяє призначати препарат один раз на добу [29].

Бісопролол не чинить негативного впливу на статеву функцію та не провокує розвиток еректильної дисфункції, цукрового діабету та ожиріння [30]. Сучасних даних доказової медицини щодо можливості карведилолу покращувати або нівелювати явища еректильної дисфункції, імпотенції в доступній нам літературі ми не знайшли. Висловлюється думка, що за наявності у кардіального хворого проявів порушення ерекції препаратами вибору для лікування СН можуть бути бісопролол та небіволол [31].

### Дані доказової медицини: вплив на прогноз

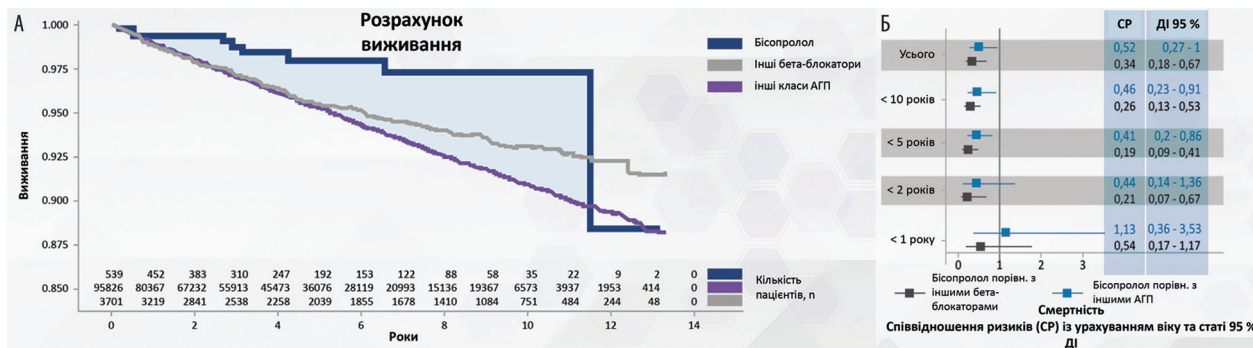
Протягом багатьох років науковці ретельно досліджують вплив ББА на смертність. Спеціалістам добре відомі результати низки досліджень, в яких вивчали зміни показників смертності на тлі прийому різноманітних препаратів. Так, у дослідженні CIBIS (1994) зафіксовано значне покращення функціонального стану хворих, які отримували бісопролол, та зниження частоти госпіталізації з приводу кардіальної декомпенсації на тлі прийому бісопрололу [32]; інше відоме дослідження CIBIS II (1999) переконливо констатувало зниження на 34% відносного ризику смерті від усіх причин в когорті пацієнтів, які приймали бісопролол [33]. Медична спільнота знайома з результатами РКД, проведених із застосуванням карведилолу: CAPRICON (2000) та COPERNICUS (2000) констатували зниження рівня смертності від усіх причин на 23% [34] та 31% [35] відповідно. Існує тільки одне подібне дослідження з небівололом (SENIORS, 2005), але воно не змогло підтвердити вірогідний позитивний вплив небівололу на смертність від усіх причин [36].

Майже протягом 14 років не публікували результати нових великомасштабних досліджень щодо впливу за-

значених ББА на прогноз. У 2018 та 2019 р. група вчених під керівництвом M. Sabidó представила дані двох досліджень, в одному з яких взяли участь пацієнти з вперше діагностованою АГ [37], в другому — з вперше виявленою стенокардією [38]. В обох дослідженнях використовували англійську базу даних Clinical Practice Research Datalink (CPRD), вони мали дуже схожий дизайн. У першому з них через 6 міс після підтвердження діагнозу АГ пацієнтам призначали монотерапію бісопрололом (n=539), іншими ББА (n=3701) або препаратами інших класів (n=95 826) [37]. Спостереження тривало до необхідності додавання іншого антигіпертензивного препарату, припинення лікування або заміни лікарських засобів, появи кінцевої точки (вторинна — нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, нефатальна аритмія, емболія, епізоди стенокардії), смерті (первинна кінцева точка — смерть від усіх причин). Спостереження хворих тривало протягом 14 років, після його закінчення порівняли вплив усіх препаратів на довгостроковий ризик смерті та серцево-судинні події у хворих на АГ. Вірогідний вплив на виживання зафіксований у всіх трьох когортах, але бісопролол продемонстрував найбільший вплив на рівень виживання порівняно з іншими ББА та препаратами інших класів (рис. 2).

Переваги бісопрололу зберігалися протягом 10 років і почали зменшуватися після цього часу, імовірно, через невелику кількість пацієнтів. Ризик смерті при прийомі бісопрололу порівняно з іншими ББА був на 79% нижчим при аналізі даних спостереження протягом <2 років, та на 66% нижчим протягом усіх років спостереження. Порівняння з іншими антигіпертензивними засобами також підкреслило перевагу бісопрололу: ризик смерті за умов його прийому знижувався на 59% (аналіз даних <5 років терапії) та 48% (аналіз даних протягом усіх років лікування). Позитивний вплив бісопрололу на виживання почався дещо пізніше (≥1 року після встановлення діагнозу), але довго зберігався. Протягом 5 років спостереження констатували вірогідне зниження частоти епізодів стенокардії у хворих на АГ, які отримували бісопролол, порівняно з іншими ББА та препаратами, відмінними від ББА. Ґрунтуючись на наведених даних, вчені зробили висновок, що бісопролол продемонстрував здатність поліпшувати виживання, міжгрупова різниця стає вірогідною вже через 2 роки після початку лікування порівняно з іншими ББА, та через 5 років терапії, якщо порівнювати з препаратами, відмінними від ББА; покращення виживання відмічали протягом тривалого періоду, що підтверджує доцільність застосування бісопрололу у пацієнтів із АГ у закладах, які надають первинну медичну допомогу [37].

Рисунок 2 Вплив бісопрололу на виживання пацієнтів із АГ [37]



А — розрахунок виживання, Б — ризик смертності з урахуванням віку та статі

У другому дослідженні, виконаному цією групою вчених, взяли участь пацієнти з вперше діагностованою стенокардією; їм також призначали ініціальну монотерапію бісопрололом (n=987), іншими ББА (n=1348) або препаратами інших класів (n=5272) [38]. Після закінчення 14-річного періоду спостереження встановлено, що ВР смерті при прийомі бісопрололу порівняно з іншими ББА та препаратами інших груп становив 0,45 (95% ДІ 0,34–0,61) та 0,50 (95% ДІ 0,38–0,66) відповідно. Ризик розвитку стенокардії в групі бісопрололу був значно нижчим порівняно з групою пацієнтів, які приймали інші ББА (ВР 0,58; 95% ДІ 0,50–0,68) та ліки інших класів (ВР 0,77; 95% ДІ 0,68–0,88). Бісопролол також знижував вірогідність розвитку інфаркту міокарда порівняно з препаратами інших класів через 14 років спостереження (ВР 0,34; 95% ДІ 0,23–0,52), а також порівняно з іншими ББА протягом 5 років спостереження (ВР 0,45; 95% ДІ 0,27–0,75). Таким чином, тривалий прийом бісопрололу асоціюється з вірогідним зниженням ризику смерті, різноманітних серцево-судинних подій порівняно з іншими ББА та препаратами, відмінними від ББА. На підставі отриманих результатів автори рекомендували, що бісопролол може бути рекомендований в якості терапії першої лінії для ініціального лікування стенокардії [38].

## Висновок

Призначення ББА є основною стратегією лікування різноманітної серцево-судинної патології; ця група препаратів здатна нівелювати або пом'якшувати нейрогуморальні ефекти активації симпатичної нервової системи з відповідними прогностичними та симптоматичними перевагами. Порівняння двох  $\beta_1$ -селективних (бісопролол, небіволл) та одного неселективного ББА (карведилол) свідчить на користь оригінального бісопрололу.

На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний бісопролол Конкор® (5 та 10 мг бісопрололу) та Конкор® Кор (2,5 мг бісопрололу) представляє швейцарська фармацевтична компанія «Acino», якій з 1 січня 2018 р. належить виключне право на комерційну реалізацію і просування низки продукції Merck KGaA (Німеччина) в Україні. Ці препарати добре відомі українським фахівцям завдяки високій якості, передбачуваній клінічній ефективності, хорошому профілю безпеки. Особливості механізму дії та фармакологічні характеристики бісопрололу (Конкор®) зумовлюють високу афінність до серцевих  $\beta_1$ -АР, відсутність ефекту метаболізму першого проходження через печінку. Для препарату характерні висока біодоступність (яка не залежить від особливостей та швидкості метаболізму) та рівномірно розподілений між печінкою та нирками кліренс, тривалий період напіввиведення. Препарат позбавлений значного негативного впливу на гладкі м'язи бронхів, вуглеводний та ліпідний обмін, еректильну функцію. Усе це забезпечує передбачуваний ефект щодо ЧСС, артеріального тиску та цілодобовий антигіпертензивний та антигіпертензивний захист. Саме тому Конкор® можна призначати один раз на добу та рекомендувати хворим з такою коморбідною патологією, як цукровий діабет, ожиріння, а також чоловікам молодого віку, особам з дисліпідемією. Головним аргументом на користь бісопрололу (Конкор®) є його здатність покращувати виживання хворих на АГ, стенокардію порівняно з іншими ББА.



UA-CONC-PUB-082022-087

## Список використаної літератури

- Francisco A.C., Awata W.M.C., Lima T.S. et al. (2022) Three Generation of  $\beta$ -Blockers for Atrial Fibrillation Treatment. *Curr. Hypertens. Rev.*, 2022; 10.2174/157340211866220609161044. doi:10.2174/157340211866220609161044.
- Oliver E., Mayor F.Jr., D'Ocon P. (2019) Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 72(10): 853–862. doi:10.1016/j.rec.2019.04.006.
- de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. (2018) New Insights in Cardiac  $\beta$ -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Front. Pharmacol.*, 9: 904. doi:10.3389/fphar.2018.00904.
- Joseph P., Swedberg K., Leong D.P., Yusuf S. (2019) The Evolution of  $\beta$ -Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74(5): 672–682. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.067.
- Masarone D., Martucci M.L., Errigo V., Pacione G. (2021) The Use of  $\beta$ -Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 8(9): 101. doi:10.3390/jcdd8090101.
- AlHabeeb W., Mrabeti S., Abdelsalam A.A.I. (2021) Therapeutic Properties of Highly Selective  $\beta$ -blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 10.1007/s10557-021-07205-y. doi:10.1007/s10557-021-07205-y.
- Aune D., Sen A., o'Hartaigh B. et al. (2017) Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality — a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 27(6): 504–517. doi:10.1016/j.numecd.2017.04.004.
- Shang X., Lu R., Liu M. et al. (2017) Heart rate and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96(43): e8431. doi:10.1097/MD.00000000000008431.
- Xu S., Lin Y., Lin L. et al. (2022) Predictive Value of Increased Perioperative Heart Rate for All-Cause Mortality After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol. Res. Nurs.*, 24(3): 379–387. doi:10.1177/10998004221085986.
- Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D. et al. (2019) Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 26(8): 824–835. doi:10.1177/2047487318825350.
- Ferrari R., Ford I., Greenlaw N. et al. (2015) Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 22(8): 1056–1065. doi:10.1177/2047487314547652.
- Safi S., Sethi N.J., Korang S.K. et al. (2021) Beta-blockers in patients without heart failure after myocardial infarction. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11(11): CD012565. doi:10.1002/14651858.CD012565.pub2.
- Klabunde R.E. (2021) *Cardiovascular Physiology Concepts*. New Third Edition. Published by Wolters Kluwer.
- Smith C., Teitler M. (1999) Beta-blocker selectivity at cloned human  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenergic receptors. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 13: 123–126.
- Sykes D.A., Jiménez-Rosés M., Reilly J. et al. (2022) Exploring the kinetic selectivity of drugs targeting the  $\beta_1$ -adrenoceptor. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 10(4): e00978. doi:10.1002/prp2.978.
- Joseph P., Swedberg K., Leong D.P., Yusuf S. (2019) The Evolution of  $\beta$ -Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5). *J. Am. Coll. Cardiol.* 74(5): 672–682. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.067.
- Toyoda S., Haruyama A., Inami S. et al. (2020) Effects of carvedilol vs bisoprolol on inflammation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *J. Cardiol.* 75(2): 140–147. doi:10.1016/j.jjcc.2019.07.011.
- Ågesen F.N., Weeke P.E., Tfelt-Hansen P., Tfelt-Hansen J.; for ESCAPE-NET (2019) Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 7(4): e00496. doi:10.1002/prp2.496.
- compendium.com.ua/dec/267935/1479-71570/.
- Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehner H. (2019) Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8 Suppl. 11: S96–S99. doi:10.1097/00005344-198511001-00018.

21. Kovacic D., Marinsek M., Gobec L. et al. (2008) Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. *Clin. Res. Cardiol.*, 97(1): 24–31. doi:10.1007/s00392-007-0571-3.
22. Wang B., Song W.H., Liu G.Z.; Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol (2005) *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 44(7): 503–505.
23. Zullo A.R., Hersey M., Lee Y. et al. (2018) Outcomes of «diabetes-friendly» vs «diabetes-unfriendly»  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction. *Diabetes Obes. Metab.*, 20(12): 2724–2732. doi: 10.1111/dom.13451.
24. Agabiti R.E., Rizzoni D. (2007) Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs*, 67(8): 1097–1107. doi:10.2165/00003495-200767080-00001.
25. Ozyildiz A.G., Eroglu S., Bal U. et al. (2017) Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Essential Hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 22(1): 65–70. doi:10.1177/1074248416644987.
26. Wai B., Kearney L.G., Hare D.L. et al. (2012) Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc. Diabetol.*, 11: 14. doi:10.1186/1475-2840-11-14.
27. Huang K.Y., Tseng P.T., Wu Y.C. et al. (2021) Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci. Rep.*, 11(1): 452. doi:10.1038/s41598-020-79837-3.
28. Cotton S., Devereux G., Abbas H. et al. (2022) Use of the oral beta blocker bisoprolol to reduce the rate of exacerbation in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomised controlled trial (BICS). *Trials*, 23(1): 307. doi:10.1186/s13063-022-06226-8.
29. Davidov M., Singh S., Vlachakis N. (1994) Bisoprolol, a once-a-day beta-blocking agent for patients with mild to moderate hypertension. *Clin. Cardiol.*, 17(5): 263–268.
30. Foch C., Allignol A., Hohenberger T. et al. (2022) Effectiveness of bisoprolol versus other  $\beta$ -blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *J. Comp. Eff. Res.*, 11(6): 423–436. doi:10.2217/ce-2021-0305.
31. Paolillo S., Dell'Aversana S., Esposito I. et al. (2021) The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur. J. Intern. Med.*, 88: 9–14. doi:10.1016/j.ejim.2021.03.035.
32. CIBIS Investigators and Committees (1994) A randomized trial of betablockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*, 90: 1765–1773.
33. CIBIS Investigators (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 353: 9–13.
34. Dargie H.J. (2000) Design and methodology of the CAPRICORN trial — a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur. J. Heart Fail.*, 2(3): 325–332. doi:10.1016/s1388-9842(00)00098-2.
35. Witte K., Thackray S., Clark A.L. et al. (2000) Clinical trials update: IMPROVEMENT-HF, COPERNICUS, MUSTIC, ASPECT-II, APRICOT and HEART. *Eur. J. Heart Fail.*, 2(4): 455–460. doi:10.1016/s1388-9842(00)00127-6.
36. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al., for the SENIORS Investigators (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, 26: 215–25.
37. Sabidó M., Hohenberger T., Grassi G. (2018) Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. *Pharmacol. Res.*, 130: 191–197. doi:10.1016/j.phrs.2018.01.010.
38. Sabidó M., Thilo H., Guido G. (2019) Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: a real-world evidence study. *Pharmacol. Res.*, 139: 106–112. doi:10.1016/j.phrs.2018.10.031.

## Pharmacotherapeutic comparison of beta blockers (bisoprolol, carvedilol, nebivolol): focus on modern data of evidence-based medicine

**T.L. Mozhyna**

Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** The active use of beta blockers in the treatment of patients with cardiovascular diseases determines the relevance of choosing the optimal drug. The purpose of this review is to compare the mechanism of action, pharmacological properties, and current evidence-based data on the ability of bisoprolol, carvedilol and nebivolol to influence mortality rates. The analysis of these indicators of two beta<sub>1</sub> selective blockers (bisoprolol, nebivolol) and one non-cardioselective beta blocker (carvedilol) testifies to the benefit of the original bisoprolol. Due to the peculiarities of the mechanism of action and pharmacological characteristics, bisoprolol has a high affinity for cardiac beta<sub>1</sub> adrenergic receptors, is devoid of the effect of first-pass metabolism through the liver, has high bioavailability (which does not depend on the characteristics and speed of metabolism) and clearance evenly distributed between the liver and kidneys, long half-life; bisoprolol does not affect respiratory resistance, carbohydrate and lipid metabolism, erectile function. All this does not have a significant negative effect on bronchial smooth muscles, ensures the predictable effect of bisoprolol on heart rate, blood pressure and provides round-the-clock anti-ischemic and antihypertensive protection. Bisoprolol can be prescribed once a day, recommended for patients with comorbid chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, dyslipidemia, obesity, and young men. The main argument in favor of bisoprolol is its ability to probably improve the survival of patients with hypertension, angina compared to other beta blockers.

**Key words:** beta blockers, bisoprolol, carvedilol, nebivolol, survival, prognosis.

### Відомості про автора:

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

### Адреса для кореспонденції:

Можина Тетяна Леонідівна  
61000, Харків, вул. Целиноградська, 58Б  
E-mail: [info@krakhmalova.com](mailto:info@krakhmalova.com)

### Information about the author:

Mozhyna Tetiana L. — Candidate of Medical Sciences, Consultant Doctor, Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine. [orcid.org/0000-0001-8239-6093](https://orcid.org/0000-0001-8239-6093).

### Address for correspondence:

Tetiana Mozhyna  
61000, Kharkiv, Tsilinogradska str., 58B  
E-mail: [info@krakhmalova.com](mailto:info@krakhmalova.com)

Надійшла до редакції/Received: 23.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 13.09.2022



# Особливості реабілітації хворих з перенесеним ішемічним інсультом на тлі кардіальної і церебральної патології

І.С. Зозуля<sup>1</sup>, А.О. Волосовець<sup>1</sup>, А.І. Зозуля<sup>1</sup>, Б.Л. Пархоменко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Інститут серця МОЗ України, Київ, Україна

**Анотація.** У роботі обґрунтовано необхідність ранньої реабілітації хворих з перенесеним ішемічним інсультом на тлі кардіальної і церебральної патології з урахуванням клініки і функціональних методів обстеження. Зазначено, що реабілітація повинна починатися уже з догоспітального етапу, на госпітальному та ранньому післягоспітальному етапі. Встановлено, що поведінкова активність після ураження головного мозку є активним модулятором реорганізації функції. Від структури і рівня компенсації в гострий період значною мірою залежать вихід гострого періоду і типи післяінсультних синдромів. Важливим є і вивчення в післяінсультний період стану серцевої діяльності. Детальне кардіологічне обстеження хворих проводять при кардіоемболічному і гемодинамічному інсульті. Серцева патологія значно впливає на післяінсультний етап як у ранній, так і більш віддалений період. Сучасні дослідження підкреслюють, що наявність кардіальної патології не виключає раннього початку реабілітаційних заходів. Наявна кардіальна патологія не є перепорою для проведення медикаментозної терапії.

**Ключові слова:** реабілітація, ішемічний інсульт, церебральна патологія, кардіальна патологія.

Питання реабілітації пацієнтів після перенесеного інсульту, особливо на тлі кардіальної і церебральної патології, турбують пацієнтів, лікарів-неврологів і кардіологів. Більшість авторів вважають, що найкращим часом для початку реабілітаційних заходів є самий ранній період — перші години і дні після катастрофи [1]. Правильне укладання хворого на догоспітальному етапі, перевертання в ліжку та дихальна гімнастика під час госпіталізації — все це є реабілітаційними заходами. У більшості клінік України поряд із нейросудинним, нейрохірургічним та кардіологічним відділеннями існують відділення ранньої реабілітації пацієнтів, що перенесли інсульт. Спектр цих заходів визначається уже у відділенні екстреної медичної допомоги (приймальне) при огляді працівниками мультидисциплінарної бригади (неврологи, соціальні працівники, нейрохірурги).

Обґрунтуванням ранньої реабілітації після перенесеного інсульту слугують дані сучасних методів нейровізуалізації (функціональна магнітно-резонансна томографія, позитронна томографія), які показали, що процеси нейропластичності, які зумовлюють реорганізацію функцій, лежать в основі їх відновлення і мають найбільш інтенсивний перебіг у перші дні і тижні після інсульту. Встановлено, що поведінкова активність після ураження (інсульт, травма) є активним модулятором реорганізації функції. Відбуваються активація додаткових зон головного мозку і збільшення проєкції представництва м'язів, що тренуються [2].

Останнім часом встановлено наявність вікових особливостей патогенетичних механізмів клінічного формування і перебігу інсульту з урахуванням метаболічної, гемодинамічної і морфологічної організації головного мозку у пацієнтів, що перенесли інсульт. Це полягає в усуненні або зменшенні вираженості патологічного процесу, що формується в гострий період інсульту, коли на тлі деструктивних процесів, зумовлених ішемією головного мозку, встановлюються функціонально-біохімічні зв'язки між окремими

його структурами, спрямовані на компенсацію порушених функцій [4]. Від структури і рівня цієї гострої компенсації значною мірою залежать результат гострого періоду і тип післяінсультних синдромів [5]. Тип і стійкість патологічного стану, зумовленого інсультом, визначається багатьма факторами, такими як локалізація і розміри зони ураження головного мозку, його морфофункціональна організація, наявність супутніх захворювань, а також вік пацієнта [7, 9].

Поряд з цим позитивним ефектом можуть бути і негативні ефекти нейропластичності, які виявляються наростанням спастичності, руховими і мовними стереотипами.

Завданнями ранньої реабілітації після перенесеного інсульту є:

1. Боротьба з гіпокінезією і гіподинамією, які можуть призводити до виникнення флеботромбозу нижніх кінцівок із загрозою виникнення тромбоемболії легеневої артерії, застійних явищ у легенях, пролежнів.

2. Профілактика неврологічних ускладнень гострого періоду у вигляді збільшення вираженості спастичності в паретичних кінцівках з виникненням у них контрактур, появою мовних порушень, рухових поз і стереотипів (Верніке — Манна).

Дані вітчизняних дослідників свідчать, що ранній початок реабілітаційних заходів знижує смертність та інвалідизацію хворих у перші 3 міс після інсульту, частоту і вираженість ускладнень, спонукає до більш швидкого темпу відновлення порушених функцій та кращої якості життя пацієнтів [1].

Важливим є і вивчення в післяінсультний період стану серцевої діяльності, оскільки серед 5 основних підтипів ішемічного інсульту 2 напрями пов'язані з патологією серця — кардіоемболічний і гемодинамічний. Серцева патологія може відмічатися і при інших підтипах ішемічного інсульту, частіше при атеротромботичному. Кардіоемболічний інсульт виявляють у 22% хворих з ішемічним інсультом. Причинами його є внутрішньокамерне утворення тромбу (при миготливій аритмії, інфаркті міокарда, аневризмі міжпередсердної перегородки, відкритому овальному вікні) або



клапанна патологія (мітрального клапана, штучних клапанів) [5, 6, 8]. Для кардіоемболічного інсульту характерним є гострий початок на тлі фізичної активності.

В основі гемодинамічного інсульту лежить розвиток гострої недостатності кровообігу окремих зон головного мозку в результаті порушення гемодинаміки. Для його розвитку необхідна наявність стенозу судин головного мозку і порушень системної гемодинаміки в результаті різкого зниження артеріального тиску (АТ) і хвилинного об'єму серця [12].

При гемодинамічному типі, як правило, виявляють недостатність колатерального кровообігу. Зменшення хвилинного об'єму крові може відмічатися при гострій ішемії міокарда, перехідній ішемії міокарда (періоди асистолії 2–5 с), транзиторній брадикардії, в результаті атріовентрикулярної блокади і синдрому слабкості синусного вузла [16].

Найчастіше гемодинамічний інсульт розвивається в нічний час, під час сну, інколи при фізичному перенавантаженні, перегріві на сонці, натужуванні (акт дефекації, сечовипускання). Усе вищенаведене вказує на детальне кардіологічне обстеження хворих, особливо при кардіоемболічному і гемодинамічному інсультах (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, коронарографія при необхідності). Використовують моніторування ЕКГ і АТ, адекватний контроль стану серцево-судинної системи [12].

При реабілітаційних заходах використовують безпечні рухові процедури: пасивна гімнастика, легка активна гімнастика, дихальна гімнастика, лікування положенням, нервово-м'язова стимуляція, легкий масаж [7].

Перед початком ранньої реабілітації слід провести в динаміці комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію з метою виключення збільшення вираженості деструктивних процесів головного мозку (набряк, дислокація, підгостра відкрита гідроцефалія), моніторування серцево-судинної діяльності (ЕКГ, ехокардіографія, АТ), особливо під час проведення стимуляції порушених функцій, таких як вертикалізація хворих за допомогою апарату «Ergo», тренування ходи за допомогою апарату «Lokomat».

Сучасні дослідження підкреслюють, що наявність кардіальної патології не виключає раннього початку реабілітаційних заходів. Наявна кардіальна патологія не є перешкодою для проведення медикаментозної терапії [11].

Серцева патологія значно впливає на післяінсультний етап як у ранній, так і більш пізній період. Декомпенсація раніше існуючої кардіальної патології, включаючи ангінозні напади, серцеву недостатність, порушення ритму серця, можуть погіршувати процеси реабілітації.

Гострий період інсульту може індукувати різні кардіальні порушення. Ряд досліджень показав наявність кореляції між локалізацією ураження головного мозку і кардіальними порушеннями.

Порушення серцевого ритму заслуговують на особливу увагу, оскільки при інсульті в умовах порушення ауторегуляції мозкового кровообігу вони впливають негативно на репаративні процеси в зоні церебральної ішемії. Навіть помірне зниження АТ може призводити до додаткового погіршення кровообігу періінфарктної зони. Часта надшлуночкова екстрасистолія викликає редукцію мозкового кровотоку до 7%, шлуночкова — до 12%, а шлуночкова пароксизмальна тахікардія — до 40–75%. Надшлуночкова пароксизмальна тахікардія призводить до значної редукції ударного об'єму лівого шлуночка з наступним погіршен-

ням церебральної гемодинаміки. Крім того, вогнищеве ураження головного мозку може негативно впливати на автономну регуляцію серця, процеси адаптації серця [8].

Таким чином, взаємозв'язок головного мозку і серця в гострий і відновний періоди інсульту є, по суті, періодом ранньої реабілітації, вони досить складні і багатогранні.

Деякі автори [8] реєстрували значний зв'язок між величиною вогнища ураження головного мозку і кардіальними проявами. Так, одиничні, парціальні надшлуночкові аритмії, часті шлуночкові екстрасистоли, синоаурикулярна блокада 2-го ступеня частіше реєструвалися у хворих із середньою і великими півкульними зонами ураження головного мозку порівняно з малими інфарктами мозку. У цих випадках церебральний вплив був провідним. Часто шлуночкові аритмії відмічали аж до кінця гострого періоду інсульту, що вказувало на стійкий цереброкардіальний вплив при поширеному ураженні головного мозку. Тому у разі наявності значного ураження головного мозку слід враховувати стійкість підвищеної ектопічної шлуночкової активності протягом усього періоду ранньої післяінсультної реабілітації.

Встановлено, що при вертебрально-базиллярній локалізації ішемічного вогнища відмічається транзиторна брадиаритмія.

Таким чином, у гострий період ішемічного інсульту великі півкульні інфаркти, ураження у вертебрально-базиллярній системі, наявність коронарної патології і хронічна серцева недостатність асоціюються з підвищеною частотою порушення ритму серця, які у випадку зриву ауторегуляції мозкового кровотоку можуть погіршувати церебральну перфузію в ранній реабілітаційний період. При умові адекватної терапевтичної корекції і соматичної стабільності хронічна патологія серця не повинна обмежувати обсяги і темпи реабілітаційних заходів. Навпаки, особливий «оберегаючий» режим при компенсованих кардіальних порушеннях може призводити до погіршення (подовження) раннього відновного періоду після інсульту.

Лікування модифікованих кардіальних порушень є одним із пріоритетних завдань ранньої післяінсультної реабілітації. Антиаритмічна терапія в перші тижні після інсульту повинна покращити центральну гемодинаміку. Оптимальними засобами є антиаритмічні препарати, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Ці заходи повинні підтримуватися антикоагулянтною терапією (залежно від величини зони ураження головного мозку). При кардіоемболічному й атеросклеротичному інсультах спочатку призначають низькомолекулярні гепарини, а лише потім пероральні антикоагулянти (цільовий рівень міжнародного нормалізованого співвідношення — 2–3) для виключення геморагічної трансформації.

При коронарній патології, включаючи безболівову ішемію міокарда, показана антиангінальна терапія в помірних дозах. Якщо пацієнт до інсульту отримувал блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, то слід продовжувати їх застосовувати з корекцією дози. Слід розпочати антитромбоцитарне лікування і застосування статинів.

Брадиаритмія, включаючи синдром слабкості синусного вузла, атріовентрикулярні блокади 2–3-го ступеня, брадисистолічну форму постійної фібриляції передсердь, повинна бути показанням до імплантації штучного водія ритму серця.

Таким чином, за умови адекватної терапевтичної корекції і соматичної стабільності наявність хронічної патології серця не повинна перешкоджати обсягам і темпам реабілітаційних заходів.

**Список використаної літератури**

- Боброва В.І., Зозуля І.С., Сич Н.С. (2014) Когнітивні функції та якість життя у хворих на гострий інфаркт мозку. Актуальні питання медицини невідкладних станів. *Мат. наук. практ. конф.* 1–2 квітня 2014. Київ, 53–54 с.
- Бушенева С.Н., Кадыков А.С., Черникова Л.А. (2007) Влияние восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем после инсульта. *Анализ клинической и экспериментальной неврологии*, 1(2): 4–8.
- Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Скворцова В.И. (2006) Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение. *Фарматека*, 19: 38–42.
- Епифанов В.А. (2006) Реабилитация больных, перенесших инсульт. Москва, Медпрес-информ, 25 с.
- Зозуля І.С. (2009) Взаємозв'язок патології серця і головного мозку у виникненні цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань. *Збірн. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика*, Київ, вип. 18, кн. 1, с. 397–416.
- Зозуля І.С., Мардзвік В.М. (2010) Відкрите овальне вікно як причина кардіо-емболічного ішемічного інсульту в осіб молодого віку. *Збірн. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика*, Київ, вип. 19, кн. 1, с. 538–545.
- Зозуля І.С., Онопрінко О.П., Зозуля А.І. та ін. (2011) Поетапна медична реабілітація хворих на інсульт. *Мат. Всеукр. наук. практ. конф. Актуальні питання поліклінічної неврології*, 18–19 травня 2011. Київ, с. 34–36.
- Зозуля І.С., Боброва В.І., Ганджа Т.І. (2013) Кардіогенні фактори ризику цереброваскулярної ішемії. *Актуальні питання медицини невідкладних станів. Мат. наук. практ. конференції*, 11–12 квітня 2013, Київ, с. 165–167.
- Кузнецова С.И., Кузнецова В.В., Шумженко Д.В. (2008) Возрастные особенности реорганизации церебральной гемодинамики и метаболизма у больных ишемическим инсультом в восстановительный период. *І Національний Конгрес «Кардіоневрологія»*. Москва, с. 133–135.
- Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шапаранова Н.В. (2008) Реабилитация неврологических больных. Москва, МЕД прес-информ, с. 560.
- Черникова Л.А. (2015) Новые технологии в реабилитации больных, перенесших инсульт. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2: 32–35.
- Скоромец А.А., Ковальчук В.В. (2007) Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2: 21–24.
- Фонякин А.В., Гераскина Л.А. (2008) Состояние сердца и особенности терапии кардиальных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *І Національний Конгрес «Кардіоневрологія»*. Москва, с. 203–208.
- Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. (2003) Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике. *Клиническая фармакология и терапия*, 5: 47–51.
- Зозуля І.С., Мошенська О.П. (2010) Основні причини виникнення фатального ішемічного інсульту. *Український вісник психоневрології*, Київ, т. 18, вип. 3(64), 96–97.
- Зозуля І.С., Зозуля А.І. (2014) Проблема цереброваскулярних захворювань в Україні та світі і її перспективи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. Київ, вип. 23, кн. 1, с. 30–40.
- Фонякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. (2015) Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. Санкт-Петербург, Инкарит.
- Виленский Б.С. (2005) Современная тактика борьбы с инсультом. Спб.ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 288 с.

## Features of rehabilitation of patients with ischemic stroke on the background of cardiac and cerebral pathology

I.S. Zozulya<sup>1</sup>, A.O. Volosovets<sup>1</sup>, A.I. Zozulya<sup>1</sup>, B.L. Parkhomenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The necessity of early rehabilitation of patients with ischemic stroke on the background of cardiac and cerebral pathology taking into account the clinic and functional methods of examination is substantiated in the work. It is noted that rehabilitation should begin at the pre-hospital stage, at the hospital and early post-hospital stage. It has been established that behavioral activity after brain damage is an active modulator of function reorganization. The structure of the acute period and the types of post-stroke syndromes largely depend on the structure and level of compensation in the acute period. It is also important to study the state of cardiac activity in the post-stroke period. Detailed cardiological examination of patients is performed in cardioembolic and hemodynamic strokes. Cardiac pathology significantly affects the post-stroke stage, both in the early and more distant period. Recent studies emphasize that the presence of cardiac pathology does not preclude the early start of rehabilitation measures. Existing cardiac pathology is not an obstacle to drug therapy.

**Key words:** rehabilitation, ischemic stroke, cerebral pathology, cardiac pathology.

**Відомості про авторів:**

Зозуля Іван Савович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Волосовець Антон Олександрович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Зозуля Андрій Іванович — доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Пархоменко Богдан Леонідович — лікар-невропатолог, Інститут серця МОЗ України, Київ, Україна.

**Адреса для кореспонденції:**

Зозуля Іван Савович  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: ivanzozulya2015@gmail.com

**Information about the authors:**

Zozulya Ivan S. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Volosovets Anton O. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Zozulya Andriy I. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Parkhomenko Bogdan L. — Neurologist, Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

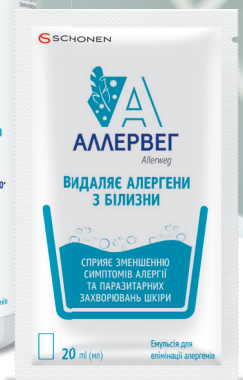
**Address for correspondence:**

Ivan Zozulya  
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9  
E-mail: ivanzozulya2015@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 27.05.2022

Прийнято до друку/Accepted: 07.06.2022

інновації для захисту  
від алергенів



## АЛЛЕРВЕГ ЗАХИЩАЄ ВІД АЛЕРГЕНІВ ДОМАШНЬОГО ПИЛУ

Застосування АЛЛЕРВЕГ сприяє:

- зниженню захворюваності на бронхіальну астму, алергічний риніт та atopічний дерматит
- профілактиці загострень цих захворювань та їх подальшого прогресування
- зменшенню витрат на лікування алергії
- покращенню якості життя пацієнтів





# Алергія на кліщів домашнього пилу: практичні поради (як розпізнати, діагностувати, лікувати та попереджати симптоми захворювання)

Л.В. Беш<sup>1,2</sup>, З.Л. Слюзар<sup>1</sup>, О.І. Мацюра<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Територіальне медичне об'єднання м. Львова», відокремлений підрозділ «Лікарня святого Миколая», Львів, Україна

**Анотація.** Алергія на кліщів домашнього пилу — основна причина респіраторних форм алергії, а саме алергічного риніту та бронхіальної астми. До кліщів домашнього пилу сенсibilізовані 1–2% населення у світі, що еквівалентно 65–135 млн осіб. Загалом сьогодні доведено існування понад 150 видів кліщів домашнього пилу. Серед них найбільш поширеними і клінічно значимими видами є *Dermatophagoides pteronyssinus* та *Dermatophagoides farinae*. У статті представлено практичні поради щодо розпізнавання, діагностики, лікування алергії на кліщів домашнього пилу та попередження розвитку симптомів захворювання.

**Ключові слова:** алергія, алергія на кліщів домашнього пилу, *Dermatophagoides pteronyssinus*, Аллерверг.

## Характеристика кліщів домашнього пилу

Кліщі домашнього пилу належать до сімейства *Pyroglyphidae*, підкласу *Acarı*, класу *Arachnida*, роду *Anthropods*. Вони харчуються клітинами епітелію людини, який у великій кількості накопичується в постільній білизні, килимах, м'яких меблях, де створюються оптимальні умови для росту й розмноження кліщової популяції — температура навколишнього повітря на рівні 25 °C і вологість до 60–75%.

Усі види кліщів домашнього пилу дозрівають до стану дорослої особини за 3–4 тиж. Тривалість життя кліща домашнього пилу становить 10 тиж. Доросла жіноча особина в період між 4-м та 6-м тижнями може відкласти 40–80 яєць. Такі репродуктивні можливості кліщів домашнього пилу забезпечують колонізацію кліщами нового будинку вже протягом року.

На поширення кліщів домашнього пилу впливають вологість та температура приміщення. Відносна вологість помешкання <50% суттєво знижує виживання кліщів домашнього пилу. Швидке підвищення вологості відмічається в ліжку, коли людина знаходиться там протягом деякого часу. Цим пояснюється більша кількість кліщів домашнього пилу в ліжку, ніж у килимах.

Кліщі домашнього пилу споживають кератин (злущений епідерміс людини), волокна, бактерії, пилок, грибовий міцелій і спори мікроорганізмів. Під час травлення клітини стінки кишечника кліща, які також містять алергенні компоненти ферментів травного тракту, зв'язуються з часточками їжі й виводяться у вигляді фекальних кульок, які містять головний алерген кліщів. Вони легко піднімаються в повітря при прибиранні помешкання та осідають на слизових оболонках дихальних шляхів людини.

Збільшення кількості алергенів кліщів у домашньому пилу асоціюється з підвищенням ризику сенсibilізації. Часто пацієнти з алергією, враховуючи високу перехресну реактивність антигенних детермінант, сенсibilізовані водночас до *Dermatophagoides (D.) pteronyssinus* та *D. farinae*.

## Сенсibilізація до кліщів домашнього пилу

Сенсibilізація — набуття організмом специфічної підвищеної чутливості до алергенів різного походження. Сенсibilізація до кліщів домашнього пилу відбувається через слизову оболонку респіраторного каналу. Однак існують докази того, що екзематозна шкіра є також важливим шляхом сенсibilізації до кліщів домашнього пилу та механізмом реалізації «атопічного маршу».

Алергени кліщів домашнього пилу можуть мати важливе значення і в етіопатогенезі атопічного дерматиту. На це вказує наявність у пацієнтів із атопічним дерматитом сенсibilізації до кліщів домашнього пилу, особливо до алергенів, асоційованих з тілом кліщів, — Der p10, проявів респіраторних алергозів; а також висока поширеність кліщів на шкірі (що визначені в зішкрібах); зменшення вираженості симптомів дерматиту при проведенні елімінаційних заходів.

Висока експозиція кліщів домашнього пилу може бути причиною системних алергічних реакцій, а саме анафілаксії (оральна кліщова анафілаксія, спричинена вживанням контамінованої кліщами домашнього пилу їжі).

Наявність сенсibilізації до кліщів домашнього пилу у дітей віком <5 років (особливо до Der p1, Der p23) вважають суттєвим фактором ризику розвитку бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту.

## Симптоми алергії на кліщів домашнього пилу

При алергії на кліщів домашнього пилу відмічають збільшення вираженості симптомів у вечірні/нічні години, після контакту з предметами, здатними накопичувати пил; можливе загострення після відвідування місць масового скупчення людей (театрів, кінотеатрів, концертних залів тощо).

Відмічають прояви риніту, атопічного дерматиту, БА; рідше — алергічний кон'юнктивіт. Кліщі містяться в домаш-



ньому пилу постійно, однак характерні сезонні коливання їх чисельності (збільшення кількості у вологі періоди), що необхідно враховувати під час збору анамнезу.

## Діагностика

Для діагностики сенсibiliзації до алергенів кліщів домашнього пилу застосовують такі методи:

1. Детальний збір анамнезу.
2. Обстеження: *in vivo* (шкірні прик-тести) та *in vitro* (визначення рівнів специфічних антитіл класу IgE, концентрація яких не залежить від прийому лікарських засобів або наявності шкірних захворювань, на відміну від шкірних прик-тестів).

Однак як шкірні тести, так і визначення рівнів специфічних IgE-антитіл до цільного екстракту алергену не завжди дозволяють відрізнити справжню сенсibiliзацію від перехресної реактивності. Крім того, цільні екстракти містять як алергенні, так і неалергенні компоненти в різних концентраціях, що може призводити до хибнопозитивних або хибнонегативних результатів. Тому найточнішою на сьогодні є алергодіагностика *in vitro* із застосуванням молекулярних методів (ImmunoCAP® ISAC) для визначення специфічних IgE до компонентів (молекул) алергенів rDer p1, rDer p2, rDer p10.

Згідно з міжнародною номенклатурою (Allergen nomenclature, 2011) всі алергени кліщів домашнього пилу ділять на 24 групи залежно від їх біохімічного складу, молекулярної маси і гомологічних послідовностей. На сьогодні відомо близько 40 різних видів алергенів кліщів домашнього пилу *D. pteronyssinus* залежно від молекулярної маси, біохімічного складу та гомологічних послідовностей. Позначення алергену наводиться латинськими буквами — перші три букви роду, перша буква назви виду і число, що позначає порядок, в якому виявлено алерген.

Побутові алергени: домашній пил, книжковий пил, дафнії (водні ракоподібні, що мешкають у різноманітних середовищах, від кислих боліт до прісноводних озер, ставків та річок, і є складовими корму для риб).

Епідермальні алергени: хутро, пух, перо, лупа, екскременти, слина домашніх тварин, епідерміс людини.

Побутові алергени — найпоширеніша причина появи алергічних реакцій. Пил знаходиться в повітрі, накопичується всередині різних предметів у будинку. Алергеном виступають і мікроскопічні цвілеві гриби на сторінках книг.

Домашній пил складається з органічних (волосся та лупа людини, шерсть і лупа домашніх тварин, частинки волокон із килимів, пуху та пір'я подушок, частинки волокон із одягу та хутра, книжковий пил, залишки їжі) та неорганічних речовин (цемент, автомобільний смог, лак та фарба, які витираються, пісок).

Більшість мешканців домашнього пилу — кліщі *D. pteronyssinus* та *D. farinae*. Їх переважно виявляють у м'яких меблях, книгах, іграшках, матрацах. Живляться вони злущеним епідермісом та лупою.

Сьогодні доведено, що домашній пил, зокрема його найагресивніша складова (кліщі), є провідним тригерним чинником, який зумовлює загострення і відсутність контролю БА. У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговує вивчення структури акарокомплексів домашнього пилу різних географічних регіонів, що дозволяє оцінити експозицію кліщових алергенів у безпосередньому оточенні людей. Оцінка рівня експозиції кліщів домашнього пилу є складним завданням. У клінічних дослідженнях застосовують різні підходи до дослідження акарофауни приміщень: реєстрація максимальної концентрації кліщів домашнього пилу, частка місць у приміщенні з концен-

трацією кліщів >2,0 мкг/г, середнє значення максимальних концентрацій кліщів домашнього пилу з різних місць приміщення з визначенням його вологості, підрахунок числа особин кліщів у зразках домашнього пилу, концентрації гуаніну, імунохімічні методи визначення кількості алергенів кліщів домашнього пилу за допомогою моноклональних антитіл.

## Власне клінічне дослідження

Упродовж останніх років дослідження, проведені на Львівщині, показали, що алергени кліщів домашнього пилу є одним із найпотужніших тригерів загострень БА. Водночас фауна кліщів домашнього пилу у Львові недостатньо вивчена. Ми поставили за мету з'ясувати регіональні особливості структури акарокомплексів пилу домашніх помешкань, в яких проживають діти, хворі на БА, сенсibiliзовані до кліщів домашнього пилу.

Обстежено 25 квартир Львова, у яких проживають діти, хворі на БА. Усього отримано 73 зразки домашнього пилу. У кожній квартирі пил збирали з трьох біотопів: подушка, матрац, ковдра. За основу прийнята методика збору домашнього пилу за Е.В. Дубініною та Б.Д. Плетньовим. Пил збирали самостійно батьки дітей домашнім пиლოსосом, попередньо їм було детально пояснено цю методику.

Для виявлення кліщів у пилу використовували флотаційний метод. Проводили підрахунок кліщів та ідентифікацію їх видової приналежності за допомогою мікроскопа «Granum» з максимальним збільшенням у 1000 разів та спеціальних визначальних таблиць. Аналіз проводили у Львівському обласному лабораторному центрі Державної санітарно-епідеміологічної служби України. У процесі дослідження виготовлені два постійні препарати на базі відділу біосистематики та еволюції Державного природознавчого музею Національної академії наук України. Екстракцію кліщів проводили методом флотації. Зібраний зоологічний матеріал монтували на постійні препарати з використанням суміші Фора.

Квартири, в яких проводили збір пилу, знаходилися в державних будинках. Майже половина (46,7%) сімей мали погані житлові умови: старий будинок, підвищена вологість, загальна площа на 1 людину <10 м<sup>2</sup>. Квартири мали центральне або автономне газове опалення. Ремонт >5 років тому проводили 47,8% сімей.

Кліщі виявлено в 16 з 25 квартир (64,0%). Із 73 зразків домашнього пилу кліщі виявлені в 41 пробі, причому вони були представлені одним видом — підряд *Astigmata*, сімейство *Pyroglyphidae* — *D. pteronyssinus* (Trouessart). Чисельність кліщів залежала від біотопу. Так, у зразках пилу з матраців кількість *D. pteronyssinus* становила 3–43 особини на 1 г пилу (32% квартир), із подушок — 3–32 (20% квартир), із ковдр — 3–38 (32% квартир).

Отже, у результаті нашого дослідження виявлено, що кліщі домашнього пилу значно поширені в житлових приміщеннях Львова (у квартирах 64,0% дітей, хворих на БА). У домашньому пилу помешкань міста домінує вид *D. pteronyssinus* (рисунок). Наявність кліщів у домашньому пилу свідчить про існування потужного алергізуючого фону у квартирах, де проживають діти, хворі на БА. Ці дані підтверджені ретроспективним аналізом 904 алерготестувань, де виявлено сенсibiliзацію до кліщів домашнього пилу у 73,23% обстежених пацієнтів із БА.

## Організація гіпоалергенного побуту

За наявності алергії на кліщів домашнього пилу та інших побутових агентів (екскрементів комах, гризунів тощо) необхідно дотримуватися таких рекомендацій:

Рисунок Кліщ домашнього пилу *D. pteronyssinus*

- ретельно регулярно прибирати помешкання та частіше провітрювати його, особливо кімнату, де людина проводить найбільше часу;
- один раз на тиждень проводити прибирання приміщень із застосуванням пилососів, що мають фільтри типу «HEPA»;
- підтримувати рівень вологості у приміщенні близько 40–50%, що дозволить зменшити вміст кліщів у домашньому пилу;
- виключити всі «пилосбірники», тобто предмети та речі, що концентрують на собі пил, — вилучити килими, м'які меблі (бажані меблі з гладенькими поверхнями, що легко миються), м'які іграшки; замінити килимові покриття на лінолеум, паркет, пластик;
- ретельно вичищати важкодоступні місця, які можуть слугувати укриттям для кліщів;
- не тримати домашніх тварин (собак, котів) у квартирі, оскільки лупа тварин — додаткове джерело живлення для кліщів;
- масивні штори бажано замінити на жалюзі або легкий тюль;
- використовувати книжкові полиці та шафи закритого типу;
- обирати наповнення для подушок, ковдр та матраців із синтетичних матеріалів;
- застосовувати акароцидні препарати.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України з'явився засіб для елімінації алергенів (кліщі домашнього пилу, пилок рослин, домашні тварини, гриби) **Аллервег**, до складу якого входить бензилбензоат 2,5–3,0%. Засіб доступний у формі спрею для обробки тканин (матраці, дивани, килими, автомобільні крісла) та емульсії для замочування м'яких матеріалів (одяг, пледи, постільна білизна, штори) перед основним пранням. Цей засіб нейтралізує алергени, завдяки чому дозволяє досягнути зменшення вираженості або усунення симптомів алергії. Після обробки матеріалів та повного їх висушування можна безпечно перебувати у приміщенні.

#### Відомості про авторів:

Беш Леся Василівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, КНП «Територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня святого Миколая», Львів, Україна.

Слюзар Зоряна Львівна — асистент кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, Україна.

Мацюра Оксана Іванівна — доцент кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, КНП «Територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня святого Миколая», Львів, Україна.

#### Адреса для кореспонденції:

Беш Леся Василівна  
79010, Львів, вул. Пекарська, 69

## Лікування алергії на кліщів домашнього пилу

Лікування алергічної патології повинно бути комплексним. Водночас слід пам'ятати, що єдиним методом, який здатний модифікувати природний перебіг алергічного процесу, у тому числі спричиненого сенсibiлізацією до кліщів домашнього пилу, є алергенспецифічна імунотерапія, яка призначається і контролюється виключно лікарем-алергологом. Вона сприяє не лише ефективному усуненню симптомів алергії, але й дозволяє отримати тривалий ефект після завершення лікування та попереджає прогресування хвороби. Однак цей метод призначають в якості базисного лікування алергічної патології як доповнення до фармакотерапії лише дітям віком >5 років. Діти молодшого віку через особливості імунної відповіді, серйозне вакцинальне навантаження і високу частоту гострих респіраторних інфекцій не готові до алергенспецифічної імунотерапії.

□

Вперше опубліковано в журналі  
«Алергія у дитини» (2022), № 29–30, с. 48–50.

## Allergy to house dust mites: practical tips (how to recognize, diagnose, treat and prevent symptoms of the disease)

L.V. Besh<sup>1,2</sup>, Z.L. Slyuzar<sup>1</sup>, O.I. Matsyura<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Municipal Non-profit Enterprise «Territorial Medical Association of Lviv», Separate Division «St. Nicholas Hospital», Lviv, Ukraine

**Abstract.** Allergy to house dust mites is the main cause of respiratory forms of allergy, namely allergic rhinitis and asthma. 1–2% of the world's population is sensitized to house dust mites, which is equivalent to 65–135 million people. In general, the existence of more than 150 species of house dust mites has been proven today. Among them, the most common and clinically significant species are *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. The article presents practical advice on recognition, diagnosis, treatment of allergy to house dust mites and prevention of symptoms of the disease.

**Key words:** allergy, house dust mite allergy, *Dermatophagoides pteronyssinus*, Allerveg.

#### Information about the authors:

Besh Lesya V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Pediatrics № 2 of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, MNPE «Territorial Medical Association of Lviv», SD «St. Nicholas Hospital», Lviv, Ukraine.

Slyuzar Zoryana L. — Assistant of Department of Pediatrics № 2 of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Matsyura Oksana I. — Associate professor of Department of Pediatrics № 2 of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, MNPE «Territorial Medical Association of Lviv», SD «St. Nicholas Hospital», Lviv, Ukraine.

#### Address for correspondence:

Lesya Besh  
79010, Lviv, Pekarska str., 69

Надійшла до редакції/Received: 09.09.2022  
Прийнято до друку/Accepted: 12.09.2022

# Феномен взаємного обтяження COVID-19 та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з ларингофарингеальними проявами

Л.М. Мосійчук

Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна

**Анотація.** У статті проаналізовано останні наукові дані стосовно механізму кашлю як атипичного прояву гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та його взаємозв'язок з кашлем при COVID-19. Зроблено висновок, що поєднання у пацієнта гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, особливо атипичної ларингофарингеальної форми, з COVID-19 викликає взаємообтяжувальний ефект і потребує виваженого підходу до лікування. При відсутності ерозивних уражень стравоходу доцільно застосовувати препарати альгінової кислоти або антациди, а також їх комбінації в якості 1-ї лінії лікування хворих на етапі первинної ланки.

**Ключові слова:** COVID-19, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, альгінати.

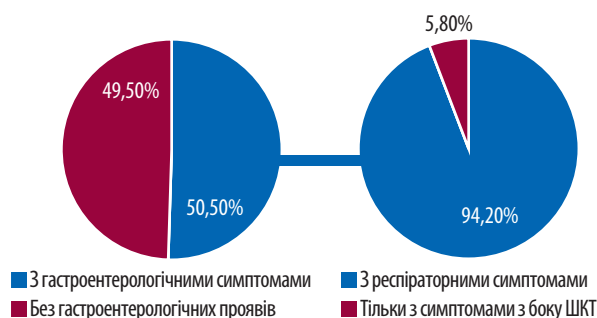
## Вступ

Пандемія COVID-19, яка потрясла людство у 2019–2020 рр., додала абсолютно новий досвід у сферу інфекційних хвороб людської популяції. На сьогодні проблема виглядає не так катастрофічно, і це не стільки тому, що епідемію ліквідовано (на жаль, маємо хвилеподібний сезонний перебіг), а завдяки тому, що інтенсивні дослідження, які масово проводяться у світі, дозволили визначити механізми вірусного ураження, зрозуміти логіку розвитку інфекційного процесу та створити національні протоколи ведення пацієнтів, які постійно удосконалюються.

Незважаючи на те що інфекція SARS-CoV-2 уражує переважно верхні дихальні шляхи, проявляється лихоманкою та респіраторними симптомами, а найбільш частим її ускладненням є двостороння пневмонія, вона нерідко поширюється за межі дихальної системи та може зумовлювати ураження інших органів [1, 2].

Ряд клінічних досліджень, результати яких опубліковані останнім часом, зокрема групами китайських вчених [3–5], вказують на суттєве ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) інфекцією SARS-CoV-2. Так, за даними L. Pan та співавторів (2020), у 103 із 204 пацієнтів (50,5%), які були госпіталізовані з COVID-19, виявлено один або більше симптомів ураження ШКТ. З цих 103 пацієнтів у 97 (94,2%) розвинулися респіраторні симптоми разом із гастроінтестинальними, а у 6 (5,8%) — лише симптоми з боку ШКТ за відсутності респіраторних симптомів (рис. 1) [3].

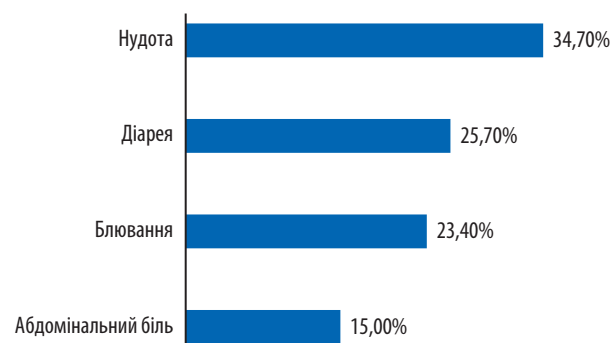
**Рисунок 1** Частота COVID-19 пацієнтів з респіраторними та гастроінтестинальними симптомами



Важливий аспект цієї проблеми полягає в тому, що іноді симптоми ураження ШКТ передують появі респіраторних та навіть можуть переважати в клінічній симптоматиці захворювання [6, 7]. У цих випадках COVID-19 може бути діагностовано із запізненням, що, ймовірно, зумовить фатальні для пацієнта наслідки. Також є свідчення, що наявність ураження травної системи часто асоціюється з більш тяжким перебігом захворювання [8].

Частота та спектр гастроінтестинальних симптомів у хворих на COVID-19, за даними різних досліджень, досить суттєво відрізняється, коливаючись у межах 11–60% [3, 6, 9, 10]. Найчастіше відмічають зниження або повну втрату апетиту (до 80%), нудоту (до 35%), блювання (до 25%), діарею (до 25%) та біль у животі (до 15%) (рис. 2). При цьому найбільш значущу клінічну проблему становить діарея, частота якої, за даними американських досліджень, досягає 48,4%, що не тільки погіршує клінічний перебіг захворювання, а й потребує корекції лікувальних заходів [11].

**Рисунок 2** Структура та частота гастроінтестинальних симптомів [6]



За даними Y. Tian та співавторів (2020), втрата апетиту найбільш характерна для дорослих (39,9–50,2%), діарея відмічається з однаковою частотою як у дорослих, так і у дітей (2,0–49,5%), блювання — частіше у дітей [12].

Імунофлуоресцентний аналіз свідчить, що ангіотензинперетворювальний фермент 2, який, як доведено, є клітинним рецептором для SARS-CoV-2, у великій кількості експресується в залозистих клітинах епітелію шлунка, дванадцятипалої та прямої кишки, підтримуючи про-





никнення SARS-CoV-2 у клітини хазяїна [13]. Отримано цікаві дані, що РНК SARS-CoV-2 можна виявити у зразках калу та ШКТ пацієнтів із COVID-19. Так, за даними L. Lin та співавторів (2020), РНК SARS-CoV-2 виявлено у зразках калу у 52,4% пацієнтів зі шлунково-кишковими симптомами із 65 госпіталізованих хворих із COVID-19 та майже у 39,1% — без будь-яких явних симптомів з боку ШКТ [4].

Ураження ШКТ при COVID-19 може бути спричинено не тільки прямим вірусним ураженням, а й запальною імунною відповіддю, що може призвести до залучення Т-хелперів, «цитокінового шторму» та пошкодження органів. V. Mishchuk та співавтори (2020) стверджують, що вірус може індукувати запалення і змінювати проникність слизової оболонки ШКТ, можливе також рецепторопосередковане проникнення його у клітини організму [14].

Питання впливу вірусу на ШКТ, роль контамінації його РНК у кишечнику як фактора фекально-оральної передачі вірусу на сьогодні продовжують активно вивчати [15, 16].

Між тим залишається багато питань стосовно взаємовпливу різних гастроентерологічних захворювань та COVID-19. Зокрема, нам здалося цікавим дослідити особливості поєданого перебігу такого поширеного захворювання, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), та COVID-19, тим більше це зумовлено тісною асоціацією захворювання з надмірною масою тіла та іншими компонентами метаболічного синдрому, для яких встановлений негативний вплив на перебіг вірусного захворювання.

Мета дослідження: проаналізувати останні наукові дані стосовно механізму кашлю як атипичного прояву ГЕРХ та його взаємозв'язок з кашлем при COVID-19.

## Результати дослідження

Симптоматику ГЕРХ поділяють на типові прояви, що характеризуються печією, регургітацією, та атипичні, такі як хронічний кашель та ларингоглоткові симптоми (ларингіт, м'язовий біль, дискомфорт у горлі), які все частіше відмічають сімейні лікарі, пульмонологи, отоларингологи [17, 18]. Зокрема, є велика кількість даних про зростання поширеності ларингоглоткових симптомів у хворих на ГЕРХ [19–21].

Патофізіологічна роль ГЕРХ у прояві хронічного кашлю пов'язана з двома переважаючими механізмами: блюючим стравохідно-трахеобронхіальним рефлюксом і мікроаспірацією вмісту шлунка [22].

У раніше проведених дослідженнях встановлено, що внутрішньостравохідна інфузія кислоти значно підвищує сенсibiliзацію до кашльового рефлексу у пацієнтів з хронічним кашлем та бронхіальною астмою. Проте така гіперсенсibiliзація виявлена лише у пацієнтів із явними ознаками ГЕРХ та патологією дихальних шляхів, такою як бронхіальна астма, а не у пацієнтів без захворювання дихальних шляхів [23]. Отже, при ГЕРХ відбувається подразнення нервових закінчень, що стає передумовою виникнення кашлю.

Останнім часом збільшується кількість досліджень, що підтверджують теорію рефлексів і синдрому гіперчутливості, що лежить в основі патофізіології кашлю [24–26]. Механізм, за допомогою якого виникає стан гіперчутливості у верхніх дихальних шляхах, на сьогодні не відомий.

Мікроаспірація, або регургітація, виникає, коли незначна кількість шлункової кислоти, ферментів або жовчі досягає гортані та глотки, що називається ларингофарингеальним рефлюксом. Саме цей рефлюкс і є частою причиною хронічного ларингіту, який проявляється широким спектром симптомів, включаючи хронічний кашель [27]. Хоча теорія

мікроаспірації обговорюється, а саме: кашель чи рефлюкс є провокуючим фактором для іншого, поточна гіпотеза полягає в тому, що у пацієнтів з рефлюкс-кашлем відмічають гіперчутливість як дихальних шляхів, так і стравоходу [28].

A.C. Ford та співавтори (2006) виявили кореляцію між кашлем і регургітацією, що може бути пов'язано з аномальною моторикою стравоходу та його кліренсом, і свідчить про те, що рефлюкс може бути одним із основних етіологічних факторів хронічного кашлю. Згідно з проведеним дослідженням 59% осіб із хронічним кашлем відмічали один класичний симптом рефлюксу, а 45% пацієнтів з кашлем повідомили про два симптоми ГЕРХ [29].

На сьогодні є роботи, автори яких причиною кашлю вважають ГЕРХ у 10–40% пацієнтів [30–32], що виникає як рефлекторна дія з метою запобігання кислотному рефлюксу. Коли вміст шлунка потрапляє вище стравоходу, крапельки кислоти осідають у гортані та глотці, кислий вміст шлунка вступає в контакт із голосовими зв'язками та слизовою оболонкою горла, що призводить до розвитку запалення. При езофагіті стінки стравоходу збільшуються в розмірах, що може викликати набряк. Тоді трахея стискується і з'являється кашель.

У той самий час існує ряд досліджень, в яких близько 50% пацієнтів з хронічним кашлем не мають печії, але пов'язують кашель із ГЕРХ [33–35]. Основною причиною підвищеної чутливості до кашлю, яку часто не помічають, є газоподібний неексцитний рефлюкс. Через відсутність супутніх класичних рефлюксних симптомів печії та регургітації ця форма рефлюксу, хоча описана >150 років тому як така, що спричиняє типові симптоми з боку верхніх дихальних шляхів, була значною мірою упущена. Через відсутність класичних симптомів синдром назвали «тихим рефлюксом», оскільки з цим пов'язана втрата голосу. Однак, можливо, це невідповідний термін для синдрому, що викликає кашель. Через відсутність кислоти звичайні дослідження стравоходу, такі як 24-годинний моніторинг рН, є малоінформативними. Єдиним найкориснішим дослідженням є манометрія високої роздільної здатності, яка надає інформацію про основний нейромеханічний дефект функції стравоходу, що призводить до надмірного газового рефлюксу.

Отже, з одного боку, наявність у пацієнта ГЕРХ при інфікуванні SARS-CoV-2, на наш погляд, зумовлює збільшення вираженості одного з основних симптомів перебігу цього інфекційного захворювання — кашльового рефлексу. З іншого боку, поява кашлю при ураженні інфекцією SARS-CoV-2 може шляхом підвищення внутрішньостравохідного тиску обтяжувати перебіг ГЕРХ, посилюючи регургітацію кислого вмісту в стравохід (рис. 3).

**Рисунок 3** Схема взаємного обтяження COVID-19 та ГЕРХ





Крім того, ряд препаратів, що входять до протоколу ведення пацієнтів із COVID-19, призводять до підвищення продукції соляної кислоти та зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера.

Усе це зумовлює необхідність включення в схему ведення пацієнтів із GERX при інфікуванні SARS-CoV-2 антисекреторної терапії.

D.A. Katzka та співавтори (2020) у своїй роботі поєднали результати трьох відомих консенсусів — Монреальського, Римського та Ліонського, що розглядають GERX з різних точок зору: «Монреаль» намагався визначити хворобу, «Рим» — охарактеризувати її функціональні ознаки, а «Ліон» досліджував фізіологічні ознаки. Автори сформулювали концепцію, що GERX є сімейством синдромів зі складною матрицею патофізіології. Виходячи з цього, дослідники дійшли висновку, що єдиного підходу до проведення терапевтичних заходів при GERX не може бути, а також вони вважають недоцільним застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) при відсутності езофагіту [36].

У широкому спектрі фенотипів GERX можна виділити три основні групи: 1) пацієнти, у яких відмічають лише езофагеальні та/або позастравохідні симптоми; 2) пацієнти з ерозивним езофагітом і 3) пацієнти з подальшими ускладненнями. Кожен фенотип має унікальні патофізіологічні механізми, що керують сприйняттям симптомів. Розуміння цих механізмів є важливим для адаптації індивідуальних планів лікування та визначення терапевтичних втручань [37]. M. Ribolsi та співавтори (2019), оцінюючи вплив цих фенотипів GERX на лікування, дійшли висновку, що ІПП ефективно модифікують склад рефлюксу, зменшуючи кислотний компонент, хоча не можуть зупинити рефлюкс шлункового вмісту в горло; більше того, вони виявляються неефективними, якщо кислота не є основним тригером симптомів у пацієнта [38].

Безумовно високу ефективність продемонстрували ІПП у пацієнтів із ерозивною формою GERX та ерозивним езофагітом. Однак у деяких випадках, особливо при неерозивній рефлюкській хворобі або атипичних симптомах GERX, кислотосупресивна терапія ІПП не є настільки успішною.

N. Takeda та співавтори (2020) висунули гіпотезу, що для пацієнтів із GERX-асоційованим кашлем може бути корисною антирефлюксна терапія завдяки пригніченню нейрогенного запалення, що, можливо, зумовить зниження інфільтрації дихальних шляхів лейкоцитами та прогресування запалення в цілому [39]. ІПП зазвичай призначають і при ларингофарингеальному рефлюксі, але їх ефективність у цьому разі залишається дискусійною.

У даних випадках необхідно звернути увагу на антисекреторні препарати іншої дії, зокрема антациди та альгірати. Тим більше останні міжнародні настанови рекомендують застосовувати альгірати та антациди, а також їх комбінації в якості 1-ї лінії лікування хворих на етапі первинної ланки.

Альгірат — природний аніонний полімер, який зазвичай отримують з бурих морських водоростей. Альгірат вступає в реакцію зі шлунковою кислотою та утворює рафт, який перешкоджає регургітації шлункової кислоти як фізичному бар'єру [40]. «Кислотна кишеня» — це небуферизована висококіслова ділянка шлункової секреції, яка накопичується в проксимальному відділі шлунка після їди [41]. «Кислотна кишеня» може спричинити постпранді-

альний кислотний рефлюкс у пацієнтів із GERX. Показано, що альгірат натрію може усунути або витіснити «кислотну кишеню» після прийому їжі у пацієнтів із GERX. Таким чином, альгірати — препарати, які діють за допомогою альтернативного механізму, витісняючи «кислотну кишеню» шлункового соку після їди [42, 43].

Азіатсько-Тихоокеанською настановою рекомендовано альгірат як засіб порятунку для пацієнтів із рефрактерною GERX [44]. Останній метааналіз свідчить, що терапія альгіратом є більш ефективною, ніж плацебо або антациди, для зменшення вираженості симптоматики у пацієнтів із GERX [45, 46].

За результатами першої консенсусної зустрічі щодо лікування GERX у регіоні Південно-Східної Азії альгірати рекомендували як препарати 1-ї лінії для пацієнтів із GERX легкого та середнього ступеня тяжкості, а також як допоміжну терапію, коли симптоми GERX лише частково реагували на ІПП [47].

На сьогодні альгірати є варіантом лікування даної патології з незначною кількістю побічних ефектів [48]. Так, дослідження, проведене G. Ciprandi та співавторами (2021) за участю 100 пацієнтів з ларингофарингеальним рефлюксом, показало, що альгірат магнію був ефективним і безпечним в усуненні основних симптомів — дисфонії, дисфагії та кашлю. Альгірат вірогідно ( $p < 0,0001$ ) знижував усі ці показники, за оцінкою Візуальної аналогової шкали [49].

Ще в одному дослідженні проведено оцінку ефективності суспензії альгірату порівняно з ІПП (омепразол) у зменшенні вираженості симптомів та ознак ларингофарингеального рефлюксу. Встановлено, що після 2 міс лікування вираженість симптомів та ознак останнього значно зменшилася незалежно від лікування. Альгірат не поступався ІПП і може бути альтернативою для лікування ларингофарингеального рефлюксу [50].

## Висновок

Поєднання у пацієнта GERX, особливо атипичної ларингофарингеальної форми, з COVID-19 викликає взаємообтяжувальний ефект і потребує виваженого підходу до лікування. При відсутності ерозивних уражень стравоходу доцільно застосовувати препарати альгіратної кислоти або антациди, а також їх комбінації в якості 1-ї лінії лікування хворих на етапі первинної ланки.

□

## Список використаної літератури

- Zhang M.M., Chen L.N., Qian J.M. (2021) Gastrointestinal manifestations and possible mechanisms of COVID-19 in different periods. *J. Digest. Dis.*, 22(12): 683–694. doi.org/10.1111/1751-2980.13065.
- Gasmi A., Tippairote T., Mujawdiya P.K. et al. (2021) Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection. *Mol. Neurobiol.*, 58(3): 944–949. doi.org/10.1007/s12035-020-02070-6.
- Pan L., Mu M., Yang P. et al. (2020) Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am. J. Gastroenterol.*, 115(5): 766–773.
- Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. (2020) Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*, 69(6): 997–1001.
- Zhang H., Kang Z., Gong H. et al. (2020) Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, 69(6): 1010–1018.
- Tabesh E., Soheilipour M., Sami R. et al. (2022) Gastrointestinal manifestations in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): Impact on clinical out-



- comes. *Journal of research in medical sciences. The Official J. Isfahan University of Med. Sci.*, 27: 32. doi.org/10.4103/jrms.jrms\_641\_21.
7. Han C., Duan C., Zhang S. et al. (2020) Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am. J. Gastroenterol.*, 115: 916–923.
  8. Jin X., Lian J., Hu J. (2020) Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
  9. Kariyawasam J.C., Jayarajah U., Riza R. et al. (2021) Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 115(12): 1362–1388. doi: 10.1093/trstmh/trab042. PMID: 33728439; PMCID: PMC7989191.
  10. Parasa S., Desai M., Thoguluva Ch. et al. (2020) Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 3(6): e2011335. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
  11. Ramachandran P., Onukogu I., Ghanta S. et al. (2020) Gastrointestinal symptoms and outcomes in hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *Dig. Dis.*, 38: 373–379.
  12. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. (2020) Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* doi: 10.1111/apt.15731.
  13. Wang M.K., Yue H.Y., Cai J. et al. (2021) COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review. *World J. Clin. Cases*, 9(16): 3796–3813. doi.org/10.12998/wjcc.v9.i16.3796.
  14. Mishchuk V., Kupnovitska I., Gubina N. et al. (2020) Зміни з боку органів травлення в гострий період коронавірусної хвороби. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 20(3): 138–142. doi.org/10.31718/2077-1096.20.3.138.
  15. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. (2020) Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158: 1831–1833.
  16. Bonato G., Dioscoridi L., Mutignani M. (2020) Fecal-Oral Transmission of SARS-CoV-2: Practical Implications. *Gastroenterology*, 159(4): 1621–1622. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.066.
  17. Maret-Ouda J., Markar S.R., Lagergren J. (2020) Gastroesophageal reflux disease: a review. *JAMA*, 324(24): 1384.
  18. Barrett C.M., Patel D., Vaezi M.F. (2020) Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 30(2): 361–376. doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.004.
  19. Sidhwa F., Moore A., Alligood E., Fischella P.M. (2017) Diagnosis and Treatment of the Extrasophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Annals of surgery*, 265(1): 63–67. doi.org/10.1097/SLA.0000000000001907.
  20. Lechien J.R., Saussez S., Karkos P.D. (2018) Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 26(6): 392–402. doi.org/10.1097/MOO.0000000000000486.
  21. Tauber S., Gross M., Issing W.J. (2002) Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *The Laryngoscope*, 112(5): 879–886. doi.org/10.1097/00005537-200205000-00019.
  22. Qureshi F., Asad H., Patel P.S. et al. (2021) Gastroesophageal Reflux Disease-Associated Chronic Cough: A Population-Based Analysis of Patient Presentations in the United States. *Cureus*, 13(8): e17512. doi.org/10.7759/cureus.17512.
  23. Javorkova N., Varechova S., Pecova R. et al. (2008) Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol. Motil.*, 20: 119–124.
  24. Barrett C.M., Patel D., Vaezi M.F. (2020) Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 30(2): 361–376. doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.004.
  25. Morice A.H. (2010) The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*, 188(Suppl. 1): S87–S90. doi: 10.1007/s00408-009-9185-z.
  26. Yamasaki T., Fass R. (2017) Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 23: 495–503. doi: 10.5056/jnm17097.
  27. Kahrilas P.J., Smith J.A., Dicpinigaitis P.V. (2014) A causal relationship between cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been established: a pro/con debate. *Lung*, 192: 39–46.
  28. Smith J.A., Decalmer S., Kelsall A. et al. (2010) Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology*, 139: 754–762.
  29. Ford A.C., Forman D., Moayyedi P., Morice A.H. (2006) Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax*, 61(11): 975–979. doi.org/10.1136/thx.2006.060087.
  30. Poe R.H., Kallay M.C. (2003) Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*, 123(3): 679–684. doi.org/10.1378/chest.123.3.679.
  31. Kurokawa R., Kanemitsu Y., Fukumitsu K. et al. (2021) The diagnostic utility of the frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease questionnaire (FSSG) for patients with subacute/chronic cough. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*, 58(11): 1502–1511. doi.org/10.1080/02770903.2020.1805750.
  32. Li X., Lin S., Wang Z. et al. (2019) Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 31(12): e13707. doi.org/10.1111/nmo.13707.
  33. Rouev P., Chakarski I., Doskov D. et al. (2005) Laryngopharyngeal symptoms and gastroesophageal reflux disease. *Journal of voice: official journal of the Voice Foundation*, 19(3): 476–480. doi.org/10.1016/j.jvoice.2004.07.008.
  34. Hammer H.F. (2009) Reflux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reflux: a gastroenterologist's point of view. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 27(1): 14–17. doi.org/10.1159/000210098.
  35. de Bortoli N., Nacci A., Savarino E. et al. (2012) How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J. Gastroenterol.*, 18(32): 4363–4370. doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4363.
  36. Katzka D.A., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. (2020) Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(4): 767–776. doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015.
  37. Mahoney L.B., Rosen R. (2019) The Spectrum of Reflux Phenotypes. *Gastroenterology & hepatology*, 15(12): 646–654.
  38. Ribolsi M., Giordano A., Guarino M.P.L. et al. (2019) New classifications of gastroesophageal reflux disease: an improvement for patient management? *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 13(8): 761–769. doi: 10.1080/17474124.2019.1645596.
  39. Takeda N., Takemura M., Kanemitsu Y. et al. (2020) Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*, 57(11): 1202–1210. doi.org/10.1080/02770903.2019.1641204.
  40. Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. (2000) Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment. Pharmacol Ther.*, 14: 669–690. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00759.x.
  41. Kahrilas P.J., McColl K., Fox M. et al. (2013) The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am. J. Gastroenterol.*, 108: 1058–1064. doi: 10.1038/ajg.2013.132.
  42. Kwiatek M.A., Roman S., Fareeduddin A. et al. (2011) An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial/acid pocket in symptomatic GERD patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 34: 59–66. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04678.x.
  43. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. et al. (2017) Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(5): 1–9. doi.org/10.1093/dote/dow020.
  44. Fock K.M., Talley N., Goh K.L. et al. (2016) Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut*, 65: 1402–1415. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311715.
  45. Leiman D.A., Riff B.P., Morgan S. et al. (2017) Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis. Esophagus*, 30: 1–9. doi: 10.1093/dote/dow020.

46. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H. et al.; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility (2021) 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 27(4): 453–481. doi: 10.5056/jnm21077.
47. Goh K.L., Lee Y.Y., Leelakusolvong S. et al. (2021) Consensus statements and recommendations on the management of mild-to-moderate gastroesophageal reflux disease in the Southeast Asian region. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 5(8): 855–863. doi.org/10.1002/jgh3.12602.
48. Wilkie M.D., Fraser H.M., Raja H. (2018) Gaviscon® Advance alone versus co-prescription of Gaviscon® Advance and proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology — Head and Neck Surgery*, 275(10): 2515–2521. doi.org/10.1007/s00405-018-5079-0.
49. Ciprandi G., Damiani V., Passali F.M. et al. (2021) Magnesium alginate in patients with laryngopharyngeal reflux. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 35(1 Suppl. 2): 61–64. doi.org/10.23812/21-1suppl2-12.
50. Pizzorni N., Ambrogi F., Eplite A. et al. (2022) Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology — Head and Neck Surgery*, 279(5): 2533–2542. doi.org/10.1007/s00405-021-07219-0.

**Відомості про автора:**

Мосійчук Лідія Миколаївна — доктор медичних наук, старший науковий співробітник, керівник відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, Україна.

**Адреса для кореспонденції:**

Мосійчук Лідія Миколаївна  
49008, Дніпро, вул. Новосільна, 1

## The phenomenon of mutual aggravation of COVID-19 and gastroesophageal reflux disease with laryngopharyngeal manifestations

**L.M. Mosiychuk**

State Institution «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine, Ukraine

**Abstract.** The article analyzes the latest scientific data regarding the mechanism of cough as an atypical manifestation of gastroesophageal reflux disease and its relationship with cough in COVID-19. It was concluded that the combination of a patient with gastroesophageal reflux disease, especially the atypical laryngopharyngeal form, with COVID-19 causes a mutually aggravating effect and requires a balanced approach to treatment. In the absence of erosive lesions of the esophagus, it is advisable to use alginic acid drugs or antacids, as well as their combinations, as the first line of treatment for patients at the primary stage.

**Key words:** COVID-19, gastroesophageal reflux disease, alginates.

**Information about the author:**

Mosiychuk Lydia M. — Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Diseases of the stomach and duodenum, dietetics and medical nutrition of the State Institution «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», Dnipro, Ukraine.

**Address for correspondence:**

Lydia Mosiychuk  
49008, Dnipro, Novosilna str., 1

Надійшла до редакції/Received: 10.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 12.08.2022



# GAVISCON®

## ШВИДКЕ УСУНЕННЯ СИМПТОМІВ РЕФЛЮКСУ



**ГАВІСКОН® МІСТИТЬ АЛЬГІНАТ НАТРІЮ ТА МАЄ КОМПЛЕКСНУ ДІЮ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО УСУНЕННЯ СИМПТОМІВ РЕФЛЮКСУ**



Покриває та захищає слизову оболонку стравоходу від пошкодження, утворюючи захисні біоплівки<sup>4-5</sup>



Формує бар'єр над шлунковим вмістом та запобігає рефлюксам, незалежно від складу рефлюксату (кислота, пепсин, жовч)<sup>1,3</sup>



Нейтралізує кислоту кислотної кишені\*<sup>2</sup> та зменшує кількість рефлюкс-подій<sup>1</sup>



**ДОДАВАННЯ ГАВІСКОН®\* ДО ЛІКУВАННЯ ПОКРАЩИЛО ЗАДОВОЛЕНІСТЬ 72% ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ТРИВАЛУ ТЕРАПІЮ ІПП<sup>6</sup>**

\*Гавіскон® Подвійної Дії

## GAVISCON®



Починає діяти з 3-ї хвилини<sup>7</sup>



Пригнічує рефлюкс до 4 годин<sup>7</sup>

**МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

1. Sweis R. et al. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37: 1093–1102. 2. Rohof W.O. et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1585–1591. 3. Kwiatek M.A. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(1): 59–66. 4. Lechien JR, et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019; 7: 2995–3011. 5. Woodland P. et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; G975–80. 6. Borkenstein M. et al. Alginate as add-on therapy for GORD with insufficient PPI effect: The LOPA III trial. Poster 1783. Presented at UEGW, October 2018. 7. Strugala V. A Randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments *J Int Med Res* 2010; 38: 449–57.

ГАВІСКОН® М'ЯТНА СУСПЕНЗІЯ суспензія оральна Р.П UA/6865/01/02 Наказ МОЗ №1116 від 20.09.2017 із змінами. ГАВІСКОН® М'ЯТНІ ТАБЛЕТКИ таблетки жувальні Р.П UA/6865/02/01 Наказ МОЗ № 7 від 02.01.2019 із змінами. ГАВІСКОН® ПОДВІЙНОЇ ДІЇ таблетки жувальні Р.П UA/13353/01/01 Наказ МОЗ №2181 від 26.11.2018 із змінами. ГАВІСКОН® ПОДВІЙНОЇ ДІЇ суспензія оральна Р.П UA/13393/01/01 Наказ МОЗ №2260 від 05.12.2018 із змінами. ГАВІСКОН® ПОЛІУНІЧНІ ТАБЛЕТКИ таблетки жувальні Р.П UA/9210/01/01 Наказ МОЗ №2488 від 17.12.2019 із змінами. ГАВІСКОН® ФОРТЕ М'ЯТНА СУСПЕНЗІЯ суспензія оральна Р.П UA/6865/01/01 Наказ МОЗ №1256 від 13.10.2017 із змінами. Виробник: Реккіт Бенкізер Хелскер (ЮКей) Лімітед, Денсом Лейн, Халл, HU8 7DS, Велика Британія. Категорія відпуску: без рецепта. 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, пр. Степана Бандери, 28А, літера Г, оф. 80, тел.: +38 (044) 390-50-41.



## ДІЄВА СКЛАДОВА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ



ПЕРШИЙ  
ВІТЧИЗНЯНИЙ\*



Знижує  
артеріальний тиск<sup>1</sup>



Поліпшує ліпідний та  
вуглеводний обмін<sup>2</sup>



Сприяє зменшенню  
маси тіла<sup>3</sup>

СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ МОКСОПРЕС (MOXOPRES). **СКЛАД:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,4 мг. **ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **ПОКАЗАННЯ.** Артеріальна гіпертензія. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Моксонідин протипоказаний при гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу; синдромі слабкості синусного вузла; брадикардії (частота серцевих скорочень (ЧСС) у спокої нижче 50 уд./хв); атривентрикулярній (АВ) блокаді II та III ступеня; серцевій недостатності. **ВАГІТНІСТЬ.** Відповідних даних щодо застосування моксонідину у вагітних немає. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріотоксичний ефект. Потенційний ризик для людини невідомий. Моксонідин не слід застосовувати протягом вагітності, якщо немає нагальної потреби. **ГОДУВАННЯ ГРУДЬМИ.** Моксонідин проникає у грудне молоко, тому його не слід застосовувати у період годування грудьми. Якщо терапія моксонідином вважається абсолютно необхідною, годування грудьми слід припинити. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальна разова доза — 0,4 мг. Максимальна добова доза — 0,6 мг — застосовується за 2 прийоми. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від реакції пацієнта. Моксонідин можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. **ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ.** 2 роки. **УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ.** В оригінальній упаковці. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **УПАКОВКА.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом. **ВИРОБНИК.** Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод». Р.п. UA/18998/01/01 UA/18998/01/02 від 13.10.2021 р.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:** 1. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension Authors: Caroline Fenton, Gillian M. Keating and Katherine A. Lyseng-Williamson Date: Mar. 1, 2006. 2. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. Risto Kaaja, Karin Manhem, Jaakko Tuomilehto. Int J Clin Pract Suppl. 2004 Mar; (139): 26–32. 3. Моксонідин у сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії Ю.С. Рудик. Рациональна фармакотерапія. 3 (44) 2017.

\*За діючою речовиною за даними реєстрації, наказ МОЗ від 13.10.2021 р. №2225.

Інформація подана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування Моксопрес. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

# Відомі та невідомі можливості моксонідину

О.С. Сичов<sup>1</sup>, О.М. Романова<sup>1</sup>, В.Ю. Романов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

<sup>2</sup>«Центр кольпоскопії ЛіНа», Київ, Україна

**Анотація.** У статті розглянуто проблему артеріальної гіпертензії (АГ) — найпоширенішого неінфекційного захворювання у світі, яке має пріоритетне значення в розвитку таких серцево-судинних ускладнень, як інсульт та інфаркт міокарда, що зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення. Проведено огляд сучасних даних літератури щодо підходів у лікуванні пацієнтів із АГ з акцентом на терапевтичних можливостях агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину, який на сьогодні є найчастіше застосовуваним антигіпертензивним препаратом з центральним механізмом дії. Зазначено, що необхідними вимогами щодо призначення антигіпертензивних препаратів мають бути їх висока антигіпертензивна ефективність, органопротекція, синергічна взаємодія з іншими класами антигіпертензивних препаратів, хороша переносимість, позитивний або принаймні нейтральний вплив на метаболізм ліпідів та вуглеводів. Вивчення властивостей моксонідину на досить великій вибірці пацієнтів із АГ та супутніми метаболічними порушеннями показало високу антигіпертензивну ефективність препарату як у складі комбінованої терапії, так і окремо.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, агоністи імідазолінових рецепторів, моксонідин.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найпоширенішим неінфекційним захворюванням у світі незалежно від статусу країни чи рівня доходів її громадян. У багатоцентрових контрольованих дослідженнях доведено пріоритетне значення АГ в розвитку таких серцево-судинних ускладнень, як інсульт та інфаркт міокарда, які зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення. За результатами 20-річного проспективного дослідження наявність АГ підвищує ризик загальної смертності у чоловіків у 4,5 рази, у жінок — у 2,0 рази. У той самий час метааналізи клінічних досліджень за участю сотень тисяч пацієнтів свідчать, що зниження систолічного артеріального тиску (АТ) на 10 мм рт.ст. або діастолічного АТ на 5 мм рт.ст. пов'язане зі зниженням усіх великих серцево-судинних подій на  $\approx 20\%$ , смертності від усіх причин — на 10–15%, інсульту — на  $\approx 35\%$ , коронарних подій — на  $\approx 20\%$ , серцевої недостатності (СН) — на  $\approx 40\%$  [1]. Відомо про значну роль активації симпатичної нервової системи (СНС) у генезі АГ. Гіперактивність СНС є предиктором погіршення прогнозу виживання хворих з АГ, ішемічною хворобою серця і СН, вона призводить не тільки до підвищення АТ, але й до виникнення низки інших негативних ефектів: гіпертрофії міокарда, дисфункції ендотелію, активації тромбоцитів, інсулінорезистентності (ІР), дисліпідемії та підвищує ризик розвитку кардіометаболічних ускладнень в осіб із АГ. Ризик виникнення ускладнень та смерті зростає відповідно до числа супутніх АГ факторів ризику [2].

У цій ситуації особливо корисним для пацієнтів з багатьма факторами ризику може бути застосування модуляторів активності СНС центральної дії, таких як моксонідин. Принциповий механізм досягнення антигіпертензивного ефекту препаратом полягає у стимуляції рецепторів імідазоліну стовбура головного мозку, що забезпечує пригнічення активності СНС і зниження АТ. Імідазолінові рецептори, які ідентифіковані в 1984 р., за рахунок високої спорідненості виступають ділянками зв'язування сполук зі структурою імідазоліну, а їх активація викликає симпатичну інгібуючу дію, нейропротекторні ефекти та опосередковує ноцицептивну чутливість, інсулінотропну активність та антидепресантну дію. На сьогодні виявлено три підтипи імідазолінових рецепторів:

1)  $I_1$  — опосередковує симпатичну інгібуючу дію похідних імідазоліну шляхом зниження АТ. Вони розташовуються

на рівні кори в латеральному ретикулярному ядрі, поперечно-носугастих м'язах, гіпоталамусі, locus coeruleus; на периферії: у нирках (проксимальні канальці), хромафінових клітинах надниркових залоз, тромбоцитах;

2)  $I_2$  — модулюють рівень центральних моноамінів та активують гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, можуть мати антидепресантний потенціал. Локалізуються внутрішньоклітинно, переважно в мембрані мітохондрій; центрально: в дугоподібному, паравентрикулярному ядрі, лобовій корі, гіпокампі, nuclei raphe, епіфізі; на периферії: у серці, нирках, передміхуровій залозі, печінці, плаценті, адипоцитах, уретрі, ендотеліальних клітинах та поперечноносугастих м'язах;

3)  $I_3$  — розташовані та регулюють секрецію інсуліну в  $\beta$ -клітинах Лангерганса підшлункової залози.

При вивченні впливу одноразового введення моксонідину на стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та СНС у хворих на АГ показано, що моксонідин у дозі 0,2 або 0,4 мг викликає достовірне ( $p < 0,05$ ) порівняно з плацебо зниження на 20–40% від вихідних величин активності реніну в плазмі крові, концентрації адреналіну та норадреналіну як у спокої, так і на тлі фізичних навантажень. Крім цього, застосування моксонідину протягом 1 міс у дозі 0,2–0,4 мг на добу супроводжувалося достовірним зменшенням ( $p < 0,05$ ) порівняно з відсутністю лікування) індукованого фізичним навантаженням приросту концентрації катехоламінів у пацієнтів із АГ [3]. Моксонідин має високу біодоступність (близько 90%), пікова концентрація в крові досягається приблизно через 1 год після прийому. Незважаючи на короткий період напіввиведення (2,6 год), антигіпертензивний ефект моксонідину триває протягом 24 год за рахунок міцного зв'язку з  $I_1$ -рецепторами. Препарат швидко і повністю абсорбується при пероральному застосуванні, виділяється переважно в незміненому вигляді нирками. Моксонідин не викликає звикання, а припинення його прийому не супроводжується розвитком синдрому відміни. Ортостатичні реакції на фоні прийому моксонідину не відмічені. На фармакокінетичні властивості не впливають вік і стать, немає вираженої взаємодії з іншими ліками.

База даних PubMed надає >500 статей, у яких згадується моксонідин, та висвітлює >100 клінічних та велику кількість експериментальних досліджень. На сьогодні є дані про успіш-

не застосування моксонідину у >500 тис. пацієнтів з такими патологічними станами, як АГ, фібриляція передсердь (ФП), метаболічний синдром (МС), цукровий діабет (ЦД), інсулінорезистентність, хронічна хвороба нирок (ХХН), ожиріння, когнітивні порушення, клімактеричний синдром, дисліпідемія та ін.

У зв'язку з цим викликають інтерес результати великого багатоцентрового міжнародного дослідження MERSY, що завершилося у 2008 р., метою якого була оцінка довгострокової безпеки та ефективності моксонідину у пацієнтів із АГ та МС у загальній групі та підгрупі пацієнок у період постменопаузи. Особливостями перебігу АГ при супутньому МС є часте формування рефракторної АГ, раннє ураження органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка, розвиток ниркової гіперфільтрації та мікроальбумінурії, зниження еластичності артерій тощо). З іншого боку, відомо, що наслідком естрогенного дефіциту є підвищення активності РААС, СНС, дисфункція ендотелію судин. Характерним проявом менопаузального МС є збільшення маси тіла, яке розвивається у близько 60% жінок. Доведено, що у жінок у період постменопаузи порівняно з пацієнтками репродуктивного віку підвищуються рівні норадреналіну в крові, знижуються рівні білка, який зв'язує статеві стероїди, що призводить до підвищення концентрації вільного тестостерону. Результати дослідження свідчать, що кількість пацієнок, які досягли цільових значень АТ, прогресивно зростала від 24,2% на контрольному до 41,3% на заключному візиті через 6 міс. Частка таких пацієнок була достовірно більшою ( $p < 0,001$ ) серед хворих молодшої (<65 років) вікової групи порівняно з такими віком старше 65 років (44,3% проти 33,4%), жінок у фертильний період порівняно з пацієнтками в період постменопаузи (52,8% проти 38,5%) та пацієнок, які отримують монотерапію, порівняно з хворими, які отримують комбіноване лікування (55,7% проти 37,8%). Не виявлено достовірної різниці між підгрупами щодо змін рівнів загального холестерину (ХС), креатиніну та альбуміну в сечі, тоді як зниження рівня тригліцеридів та підвищення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності були більш виражені в молодшій віковій групі (<65 років) порівняно з пацієнтками віком старше 65 років та у жінок зі збереженою менструальною функцією порівняно з пацієнтками в період постменопаузи ( $p < 0,001$ ). Зниження рівня ХС ліпопротеїдів низької щільності також було більш вираженим в осіб віком <65 років ( $p = 0,007$ ). У відсотковому співвідношенні зміни рівня глюкози натще достовірно не відрізнялися між підгрупами [4]. Важливо відмітити, що в цьому дослідженні середнє зменшення маси тіла у пацієнок становило 3,6 кг, окружності талії — 3,4 см, можливо за рахунок зниження симпатичної активності, яка асоціюється зі зниженням гідролізу жирів, вмісту жирних кислот, зменшенням частки інсулінорезистентних волокон (тип IIB) в скелетних м'язах, посиленням транспорту та метаболізму глюкози. У дослідженні продемонстровано зниження загального серцево-судинного ризику, особливо у пацієнок з додатковими несприятливими факторами ризику (старша вікова група, період постменопаузи, резистентна АГ). Практично всі метаболічні порушення, що виникають після менопаузи, взаємопов'язані між собою і ще більше посилюють несприятливий вплив дефіциту статевих гормонів на серцево-судинну систему. З огляду на це, критеріями вибору препарату для лікування АГ у жінок у період постменопаузи є, поряд з високою антигіпертензивною ефективністю, здатність покращувати метаболізм глюкози, запобігати прогресуванню інсулінорезистентності, знижувати активність СНС та прояви ожиріння. Саме цим вимогам відповідає клас препаратів — агоністів імідазолінових рецепторів, до яких належить моксонідин.

Висока клінічна ефективність моксонідину також показана в дослідженні TOPIC, яке проводили у 138 центрах загальної практики у Великій Британії [5]. Його метою була оцінка результатів лікування моксонідином у поєднанні з представниками основних класів антигіпертензивних препаратів, таких як блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і тiazидові діуретики. Згідно із задумом дослідження передбачалося подальша оцінка ефективності монотерапії моксонідином. У дослідженні, яке стало найбільшим з проведених дотепер контрольованих досліджень ефективності моксонідину, адекватний контроль АТ досягнутий при монотерапії у >50% пацієнтів. Серед них приблизно в половині необхідний результат забезпечила початкова доза моксонідину 200 мкг на добу. Доведена його ефективність подібна до такої у іАПФ (еналаприлу), діуретиків (гідрохлоротіазиду) та антагоністів кальцію (амлодипіну). Ступінь зниження АТ під впливом комбінації моксонідин/амлодипін був вищим, ніж при застосуванні інших досліджуваних комбінацій. Застосування моксонідину у пацієнтів похилого віку з резистентною АГ не лише сприяло м'якому поступовому зниженню АТ, але й добре переносилося. Слід зазначити, що не виявлено суттєвих відмінностей в ефективності та кількості побічних ефектів порівняно із застосуванням у пацієнтів молодшого віку. Комбінації цього препарату з гідрохлоротіазидом, еналаприлом і амлодипіном були безпечними у застосуванні і давали змогу досягати цільових рівнів АТ у більшості пацієнтів.

Складність контролю АТ у пацієнтів з ожирінням зумовлена тим, що його наявність запускає низку найважливіших механізмів, які викликають розвиток не тільки АГ, але й резистентності до терапії. Імідазолінові рецептори залучені у процеси регуляції апетиту та регуляції маси тіла, що показано на експериментальних моделях і підтверджено у клінічних дослідженнях. Зрештою унікальною особливістю моксонідину є здатність зменшувати масу тіла, яка паралельно з високою антигіпертензивною ефективністю як у монотерапії, так і у складі комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих з МС або ЦД 2-го типу продемонстрована в дослідженні CAMUS [6]. За його результатами, зменшення маси тіла у пацієнтів корелювало з показниками вихідного індексу маси тіла (ІМТ) і мало пряму лінійну залежність. Максимальне зменшення виявлено у групі хворих з ожирінням III ступеня, що становило в середньому 4 кг, що може пояснюватися здатністю моксонідину підвищувати рівень адипонектину в крові, суттєве зниження якого відмічають особливо у хворих з інсулінорезистентністю, ожирінням. Отримані результати асоціювалися зі зменшенням маси міокарда лівого шлуночка, проявів його гіпертрофії та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Дані проекту US Physicians Health Study також продемонстрували, що терапія моксонідином у хворих на АГ з надмірною масою тіла або ЦД 2-го типу дозволяє знизити ІМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> та оптимізувати показники вуглеводного обміну [7]. Механізм позитивного впливу моксонідину на вуглеводний обмін може пояснюватися тим, що препарат, впливаючи на I<sub>1</sub>-рецептори в клітинах Лангерганса підшлункової залози, посилює секрецію інсуліну у відповідь на навантаження глюкозою, а також підвищує експресію β-субодиниць рецептора інсуліну скелетними м'язами. Активація моксонідином I<sub>1</sub>-рецепторів на мембранах адипоцитів призводить до посилення ліполізу. Є експериментальні свідчення того, що через вплив на I<sub>1</sub>-рецептори в печінці моксонідин гальмує синтез та секрецію тригліцеридів печінкою — на >75% від вихідного рівня [8].

На сьогодні накопичені незаперечні дані, що свідчать про позитивний вплив препарату на чутливість до інсуліну



на фоні підвищеної активності СНС та інсулінорезистентності у пацієнтів із АГ. Продемонстровано, що у пацієнтів з ожирінням, АГ та порушеннями вуглеводного обміну лікування моксонідіном (0,2 мг 2 рази на добу протягом 8 тиж) асоціювалося з покращенням чутливості тканин до інсуліну. Ці результати підтверджені в іншому дослідженні, метою якого було вивчення впливу моксонідину та метформіну на глікемічний контроль у пацієнтів з надмірною масою тіла, АГ, інсулінорезистентністю, порушенням толерантності до глюкози або ЦД 2-го типу [9]. Первинною точкою дослідження була оцінка впливу лікування на «площу під кривою» для інсуліну через 16 тиж за результатами проведення перорального глюкозотолерантного тесту. На тлі застосування моксонідину чутливість до інсуліну поліпшувалася на 10% та вірогідно зменшувалася площа під кривою інсуліну. Встановлена можливість моксонідину підвищувати чутливість до інсуліну за даними перорального тесту на толерантність до глюкози за рахунок зниження рівня інсуліну в плазмі крові, тоді як рівні глюкози та ліпідів натще не змінювалися. Найбільш вираженим цей ефект був у хворих з середньою ЧСС >80 уд./хв. Відмічали й достовірне зниження ІМТ на фоні прийому моксонідину.

Проникнення інсуліну у великій кількості через гематоенцефалічний бар'єр у перивентрикулярну ділянку гіпоталамуса супроводжується зв'язуванням зі специфічними рецепторами нейронів дугоподібного та паравентрикулярного ядер, від яких, у свою чергу, передаються імпульси на симпатичні ядра, що призводить до гіперактивності СНС. У той самий час активація 3-го типу імідазолінових рецепторів призводить до фосфорилування субстрату білка інсулінового рецептора (insulin receptor substrate (IRS)-1) та регуляції виділення інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози, що сприяє зниженню інсулінорезистентності та покращенню утилізації глюкози на периферії. Здатність моксонідину покращувати чутливість до інсуліну може сприяти профілактиці ЦД і тим самим попереджувати розвиток серцево-судинних та ниркових ускладнень цього захворювання.

Інша важлива мета антигіпертензивної терапії — зниження ризику розвитку ХХН. За даними дослідження NHANES, 37% пацієнтів із АГ мають ЦД та 26% — ХХН. Разом із тим у 97% пацієнтів із АГ та 95% — із ЦД відмічено ризик розвитку ХХН. У деяких дослідженнях продемонстровано захисний ефект зниження АТ щодо прогресування ХХН до кінцевої стадії захворювання нирок як при діабетичній, так і недіабетичній нефропатії [10]. Результати досліджень свідчать про високу антигіпертензивну ефективність та наявність плейотропних ефектів моксонідину у пацієнтів із захворюваннями нирок. У кількох відкритих дослідженнях показано, що моксонідин зменшує вираженість мікроальбумінурії, демонструючи чіткий нефропротекторний ефект. Так, при досягненні контролю АТ на фоні прийому моксонідину у 58 пацієнтів із АГ без ожиріння через 6 міс виявлено зниження добової екскреції альбуміну з сечею з 32,3 до 24,5 мг/хв ( $p < 0,001$ ). У перехресному дослідженні під наглядом перебували 15 пацієнтів з нормальним рівнем АТ та хорошим контролем ЦД 1-го типу, у яких середній рівень екскреції альбуміну у вихідному стані становив 42,2 мг/хв. Через 3 тиж лікування моксонідіном у дозі 0,2 мг/добу зареєстровано достовірно нижчий середній рівень екскреції альбуміну порівняно з групою плацебо (29,0 порівняно з 39,8 мг/хв;  $p = 0,006$ ) за відсутності змін рівня АТ. В іншій роботі доведено, що включення моксонідину в комплексну терапію сприяє зниженню альбумінурії та збільшенню тривалості життя пацієнтів із ХХН [11]. Саме у цих пацієнтів роль моксонідину важко переоцінити, бо його властивості переконливо показують можливість для збільшення тривалості життя лю-

дей та часу до настання термінальної стадії ХХН у хворих із АГ та захворюваннями нирок.

В іншому дослідженні порівнювали ефекти агоністів  $I_1$ -імідазолінових рецепторів (моксонідин), іАПФ (раміприл) та блокаторів повільних кальцієвих каналів (ніфедипін) при експериментально викликаній нирковій недостатності. Особливістю цього дослідження є те, що в ньому оцінено не тільки ступінь впливу кожного препарату окремо, але й конкретний морфологічний компонент, на який вони впливали (мезангіо-проліферативний, тубулоінтерстиціальний, реноваскулярний). Експериментальна ниркова недостатність досягнута у щурів за допомогою субтотальної нефректомії. Щури були поділені на 4 групи по 8–10 особин. 1-ша група виступала як контроль, у ній препарати не застосовували. Результати свідчать про зниження ступеня гломерулосклерозу в групах раміприлу та моксонідину порівняно з контрольною групою та групою ніфедипіну. У тих самих групах відзначено суттєве зниження вираженості тубулоінтерстиціального ураження [12]. Одним із можливих патогенетичних механізмів цих процесів може бути взаємодія моксонідину з передсердним натрійуретичним пептидом (ПНУП). Як ПНУП, так і моксонідин підвищують швидкість клубочкової фільтрації, знижують каналцеву реабсорбцію натрію та води, а також пригнічують активність ниркових нервів. Імідазолінові рецептори можуть бути наявні в серці та можуть прямо чи опосередковано впливати на вивільнення ПНУП із серцевих міоцитів. За даними іншого дослідження, одноразовий прийом моксонідину в дозі 0,4 мг не вплинув на концентрацію ПНУП, альдостерону та ангіотензину II у спокої у пацієнтів із АГ, але викликав зниження концентрації ПНУП при фізичному навантаженні ( $p < 0,04$  порівняно з вихідним показником). Метою іншого рандомізованого подвійного сліпого 6-місячного дослідження було порівняння нітрендіпіну (блокатор повільних кальцієвих каналів) та моксонідину у профілактиці розвитку фінальної стадії ХХН з екстраполяцією результатів дослідження на 3 роки [13]. Учасники випробування — пацієнти, у яких ще не розвинулася остання стадія ХХН. При моделюванні виявлено, що через 3 роки у 38,9% (95% довірчий інтервал (ДІ) 31,8–45,8) пацієнтів, у яких застосовували нітрендіпін, розвинулася фінальна стадія ХХН порівняно з групою моксонідину, у якій цей показник становив 7,5% (95% ДІ 3,5–12,7). Таким чином, обов'язковою умовою в лікуванні пацієнтів із ХХН є повна стабілізація та контроль АТ, оскільки негативний вплив підвищеного АТ на функціональний стан нирок у разі перевищує будь-який позитивний ефект від вузькоцільованої терапії ниркової патології. А головна мета антигіпертензивної терапії при супутній нефропатії — не допустити, щоб функціональні порушення набули стійкого морфологічного субстрату, а при патології нирок таким субстратом виступає артеріолосклеротичний нефросклероз.

За результатами Фремінгемського дослідження, ризик виникнення ФП у пацієнтів із АГ порівняно з нормотензивними хворими зростає у 1,9 рази. Нещодавно отримані дані щодо ефективності застосування препарату центральної дії моксонідину в профілактиці розвитку ФП. Результати раніше проведених експериментальних та клінічних досліджень встановили, що вплив на функцію СНС може знижувати ризик розвитку ФП. У ході подвійного сліпого перехресного дослідження пацієнтів розподілили у групи початкової терапії моксонідіном у дозі 0,2 мг протягом перших 3 тиж, а потім 0,4 мг протягом 6 тиж або в групу плацебо. У подальшому хворих, які починали приймати моксонідин, переводили на прийом плацебо, а пацієнтів, які починали приймати плацебо, — на прийом моксонідину ще протягом 6 тиж [14]. Результати дослідження свідчать, що на фоні застосування моксонідину тривалість пароксизмів

ФП знижувалася в середньому з 28 до 16,5 хв на день, знижувалася тяжкість симптомів ФП. У ході дослідження не відзначали тяжких побічних ефектів, а найчастішою скаргою була сухість у роті (28,6% хворих). Метою іншого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження стала оцінка ефективності застосування моксонідину в дозі 0,2–0,4 мг/добу у хворих на АГ з пароксизмальною формою ФП, у яких планували черезшкірне втручання для ізоляції легеневих вен. Досліджувані препарати призначали за 1 тиждень до процедури, а медіана тривалості спостереження досягала 410 днів. Групи хворих статистично значуще не відрізнялися за рівнем АТ. Результати свідчать, що період без розвитку рецидиву ФП у групі моксонідину був достовірно більшим і досягав 467 днів порівняно з групою плацебо — 409 днів ( $p=0,006$ ). Частота розвитку рецидиву ФП протягом 12 міс після рандомізації у групах моксонідину та плацебо становила 20,0 та 36,9% відповідно ( $p=0,007$ ). За даними аналізу, виконаного з урахуванням віку, ІМТ, кількості епізодів ФП протягом попереднього року та діаметра лівого передсердя, застосування моксонідину продовжувало статистично значуще впливати на частоту розвитку епізодів ФП (стандартизоване відношення ризику 0,35; 95% ДІ 0,22–0,55;  $p<0,001$ ) [15]. Таким чином, на підставі отриманих даних зроблено висновок, що прийом моксонідину супроводжується статистично значущим зниженням частоти розвитку рецидиву ФП після виконання абляції гирла легеневих вен у хворих із ФП, стійкою до антиаритмічної терапії. Причому отримані ефекти не залежали від антигіпертензивної дії моксонідину.

Останнім часом великий інтерес викликають дослідження з вивчення можливого впливу моксонідину на управління процесами реплікативного клітинного старіння. Встановлено клінічну та біологічну значущість теломери як біологічного індикатора старіння при АГ. Їх у 1984 р. відкрила американський вчений, молекулярний біолог Carol Greider, яка разом з Elizabeth Blackburn та Jack Szostak у 2009 р. стала Нобелівським лауреатом у галузі фізіології та медицини «За відкриття механізму захисту хромосом теломерами і ферментом теломеразою». Нещодавно отримані цікаві результати щодо можливості застосування моксонідину як активатора теломерази та ефективного геропротекторного чинника. У рандомізоване порівняльне клінічне дослідження з вивчення впливу моксонідину, в тому числі на активність теломерази, включено 114 пацієнток у період постменопаузи з діагностованою первинною АГ та остеопенією/остеопорозом. У всіх пацієнток вимірювання активності теломерази проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції геномної ДНК у режимі реального часу на початку та через 12 міс лікування. Пацієнтки рандомізовані у дві групи: лікування моксонідином або бісопрололом. Після 1-го року терапії в групі моксонідину відзначали значне підвищення активності теломерази з 0,87 до 1,15 ( $p<0,01$ ), на відміну від групи терапії бісопрололом, де цей показник знизився з 0,89 до 0,74 ( $p=0,001$ ); дельта змін значень активності теломерази наприкінці дослідження у групі терапії моксонідином становила 45,46%, тоді як у групі терапії бісопрололом — 13,99%. У ході дослідження виявлено плейотропний ефект моксонідину. Найімовірніше сприятливий вплив моксонідину на біологію теломерів реалізовано за допомогою зниження інсулінорезистентності, оскільки терапія моксонідином спричинила зменшення маси тіла (початковий ІМТ —  $29,3\pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>, через 12 міс терапії —  $28,9\pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>). Ожиріння у жінок — одна з головних причин оксидативного стресу, що призводить до зменшення довжини теломерів. Надмірна маса тіла й ожиріння нерідко асоційовані з інсулінорезистентністю, а гіперінсулінемія, що виникає на цьому фоні, здатна впливати на біологію теломерів, оскільки взаємопов'язана з хронічним запаленням, що негативно впливає на активність теломерази.

Таким чином, моксонідин, крім значного зниження АТ, чинить позитивну дію на активність теломерази, а отже, забезпечує геропротекторний ефект. Це відкриття є додатковим аргументом на користь призначення моксонідину пацієнтам із АГ старшого віку та потребує подальших досліджень [16, 17].

Ще однією властивістю моксонідину, що має велике клінічне значення, є покращання ендотеліальної функції. Ендотелій відіграє ключову роль у підтримці нормального тону і структури судин, локального гомеостазу та процесів проліферації клітин судинної стінки. Системна вазомоторна ендотеліальна дисфункція є фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при різноманітних захворюваннях. При цьому відмічається стійкий взаємозв'язок між показниками пошкодження ендотелію і порушенням згортання крові, процесами атерогенезу та рівнем прозапальних цитокінів. Одним із показників, що дозволяють оцінити стан ендотелію, є фібринолітична активність плазми крові. Нормальна фібринолітична активність забезпечується балансом тканинного активатора плазміногену та його інгібітора (plasminogen activator inhibitor (PAI-1), які синтезуються у клітинах ендотелію. Підвищення синтезу PAI-1 призводить до зниження фібринолітичної активності та підвищення ризику прогресування серцево-судинних захворювань. На тлі терапії моксонідином у пацієнтів із АГ встановлено достовірне зниження рівня PAI-1, зумовлене, можливо, зниженням інсулінорезистентності та активності симпатoadреналової системи. Також виявлено зниження у плазмі крові рівня тромбомодуліну — глікопротеїну клітинних мембран ендотеліальних клітин, який є рецептором для тромбіну та з'являється у плазмі крові при пошкодженні ендотелію. Зниження рівня тромбомодуліну на фоні терапії моксонідином, ймовірно, пов'язане з підтриманням цілісності ендотелію судин. Тому властивість моксонідину покращувати ендотеліальну функцію в комбінації з антигіпертензивним ефектом може забезпечити вагоме зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, що надає додаткові переваги для його застосування у пацієнтів із АГ та множинними кардіометаболічними факторами ризику [18].

Таким чином, одними із необхідних вимог до призначення антигіпертензивних препаратів мають бути їх висока антигіпертензивна ефективність, органопротекція, синергічна взаємодія з іншими класами антигіпертензивних препаратів, хороша переносимість, позитивний або принаймні нейтральний вплив на метаболізм ліпідів та вуглеводів. Моксонідин, який застосовують в клінічній практиці >20 років, на сьогодні є найчастіше застосовуваним антигіпертензивним препаратом з центральним механізмом дії. Вивчення властивостей моксонідину на досить великій вибірці пацієнтів із АГ та супутніми метаболічними порушеннями показало високу антигіпертензивну ефективність препарату як у складі комбінованої терапії, так і окремо. Враховуючи сучасні дані, що в більшості пацієнтів із АГ визначають супутні фактори ризику, які виступають водночас факторами активації симпатoadреналової системи, виправданим є застосування антигіпертензивних препаратів, в основі фармакологічної дії яких лежать зниження симпатичної гіперактивації та додаткові плейотропні ефекти, які повною мірою притаманні препарату моксонідин.

Наразі в Україні з'явився вітчизняний препарат моксонідину — Моксопрес виробництва ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». Моксопрес наявний у формі таблеток у двох дозуваннях — 0,2 та 0,4 мг моксонідину, що дає можливість підібрати ефективну добову дозу препарату залежно від клінічного випадку та супутньої терапії.

□

**Список використаної літератури**

- Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.*, 39(33): 3021–3104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mancia G., Grassi G. (2014) The autonomic nervous system and hypertension. *Circ. Res.*, 114(11): 1804–1814. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
- Karlaftis E.F. (2013) Effect of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio and target-organ protection. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, 5(4): 253–256. doi:10.4103/0975-7406.120067.
- Chazova I.E., Schlaich M.P. (2013) Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY study. *Inter. J. Hyper. dx.* doi.org/10.1155/2013/541689.
- Waters J. et al. (1999) Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension — results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study. *J. Clin. Basic Cardiol.*, 2(2): 219–224.
- Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. (2004) Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J. Hum. Hypertens.*, 18(9): 669–675. doi: 10.1038/sj.jhh.1001676.
- Рудик Ю.С. (2017) Моксонідин в сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії. *Рац. фармакотер.*, 3(44): 5–11.
- Ozkurt Z.N., Ebinç F.A., Ucardag D. (2008) Effects of Sympatholytic Therapy with Moxonidine on Serum Adiponectin Levels in Hypertensive Women. *J. Int. Med. Res.*, 36: 80–87.
- Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. (2006) Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin (ALMAZ). *Diabetes Obes. Metab.*, 8: 456–465.
- Al Kibira G.M. (2020) Prevalence and trends of chronic kidney disease and its factors among US adults: An analysis of NHANES 2003–18. *Prev. Med. Rep.*, 20, 101193. doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101193.
- Vonend O. et al. (2003) Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J. Hypert.*, 21(9): 1709–1717. doi:10.1097/01.hjh.0000084733.53355.c3.
- Hausberg M. et al. (2010) Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J. Hypertension*, 28(9): 1920–1927.
- Littlewood K.J. (2007) Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol.*, 8: 9. doi:10.1186/1471-2369-8-9.
- Deftereos S. (2013) Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.*, 112(5): 684–687. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.04.049.
- Giannopoulos G. et al. (2014) Central sympathetic inhibition to reduce postablation atrial fibrillation recurrences in hypertensive patients: a randomized controlled study. *Circulation*, 130(16): 1346–1352.
- Dudinskaya E., Tkacheva O., Bazaeva E. et al. (2021) Influence of Moxonidine and Bisoprolol on Morphofunctional Condition of Arterial Wall and Telomerase Activity in Postmenopausal Women with Arterial Hypertension and Osteopenia. The Results from a Moscow Randomized Study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* doi: 10.1007/s10557-021-07235-6.
- Вороненко Н.Ю. (2013) Гормон жирової тканини адипонектин і його біологічна роль у здорових жінок і пацієнток репродуктивного віку із метаболічним синдромом. *Укр. мед. часопис*, 4(96): 142–145.
- Topal E. (2006) The effect of moxonidine on endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Am. J. Cardiovasc. drugs*, 6(5): 343–348.

**Known and unknown possibilities of moxonidine****O.S. Sychov<sup>1</sup>, O.M. Romanova<sup>1</sup>, V.Yu. Romanov<sup>2</sup>**<sup>1</sup>State Institution «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>«Colposcopy Center LyNa», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The article examines the problem of arterial hypertension (AH), the most common non-infectious disease in the world, which has priority in the development of such cardiovascular complications as stroke and myocardial infarction, which cause the increase in disability and premature mortality of the population. A review of current literature data on approaches to the treatment of patients with AH was conducted, with an emphasis on the therapeutic potential of the imidazoline receptor agonist moxonidine, which is currently the most commonly used antihypertensive drug with a central mechanism of action. It is noted that the necessary requirements for prescribing antihypertensive drugs should be their high antihypertensive efficacy, organ protection, synergistic interaction with other classes of antihypertensive drugs, good tolerability, positive or at least neutral effect on lipid and carbohydrate metabolism. A study of the properties of moxonidine on a fairly large sample of patients with AH and associated metabolic disorders showed high antihypertensive effectiveness of the drug both as part of combined therapy and separately.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

**Відомості про авторів:**

Сичов Олег Сергійович — доктор медичних наук, професор, завідувач відділу аритмії серця ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна.

Романова Олена Миколаївна — старший науковий співробітник, кандидат медичних наук, лікар-кардіолог вищої категорії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», Київ, Україна.

Романов Вадим Юрійович — кандидат медичних наук, лікар вищої категорії, «Центр кольпоскопії ЛіНа», Київ, Україна.

**Адреса для кореспонденції:**

Сичов Олег Сергійович  
03680, Київ, вул. Святослава Хороброго, 5

**Information about the authors:**

Sychov Oleg S. — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Cardiac Arrhythmias Department of the State Institution «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Romanova Olena M. — senior researcher, candidate of medical sciences, cardiologist of the highest category of State Institution «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

Romanov Vadim Yu. — candidate of medical sciences, physician of the highest category, «Colposcopy Center LyNa», Kyiv, Ukraine.

**Address for correspondence:**

Oleg Sychev  
03680, Kyiv, Sviatoslav Khorobry Str., 5

Надійшла до редакції/Received: 25.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 30.08.2022



# Вплив мікробіому кишечника на психологічний стан людини

В.В. Баті, Л.М. Бугина, Г.М. Коваль

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

**Анотація. Мета:** на основі даних новітніх іноземних та вітчизняних досліджень про мікробний склад макроорганізму та нормобіоти в цілому провести аналіз деяких припущень щодо ймовірного впливу мікробіому на психологічний стан людини. **Результати.** Стан здоров'я людини залежить від харчування як найбільш важливого чинника, що регулює мікробіоту людини. Депресивні симптоми провокуються збільшенням споживання продуктів із високим вмістом жирів та цукру і є довгостроковими наслідками цих шкідливих харчових звичок. Мікробні зміни, спричинені неправильним харчуванням, можуть провокувати та посилювати депресивні симптоми. У той самий час коригування харчування, навпаки, може запобігти розвитку депресії. Кишкова мікробіота виробляє широкий спектр сполук, що мають важливе значення для організму: всі основні нейромедіатори, включаючи серотонін, цитокіни, триптофан, коротколанцюгові жирні кислоти. Недостатність серотоніну розглядається як значний причинний фактор у розвитку тривоги, афективних розладів та стресу. Серед основних нейробіологічних шляхів формування психічних розладів розглядають запалення, оксидативний стрес, кишковий мікробіом, епігенетичні модифікації та нейропластичність. У контексті нутрицевтичного втручання як перспективні для майбутніх досліджень розглядаються омега-3 жирні кислоти, фолат, 5-аденозилметіонін, N-ацетилцистеїн та пробіотики. **Висновок.** Встановлений двосторонній взаємозв'язок між кишковим мікробіомом та центральною нервовою системою через прямі та опосередковані шляхи: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, імунну та вегетативну нервову систему.

**Ключові слова:** мікробіом, стрес, депресія, триптофан, серотонін.

## Вступ

Мікробіом людського кишечника є унікальною сукупністю мікроорганізмів. Його незрима наявність опосередковує цілу низку важливих процесів: від метаболічних та імунних до когнітивних, а відхилення його складу від норми призводить до розвитку різноманітних патологічних станів: алергічних та аутоімунних захворювань, цукрового діабету, ожиріння тощо.

Ще донедавна вважалося, що плід в утробі матері захищений від контакту зі світом мікроорганізмів, тобто людина народжується повністю стерильною, а заселення організму бактеріями відбувається пізніше. Але останніми роками з'явилися дані про те, що перші колонізатори освоюють організм людини ще до народження. У ряді досліджень виявлено, що в плаценті, навколоплідних водах, пуповинній крові і первинному калі — меконії — містяться бактерії родів *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* і *Streptococcus*, у недоношених немовлят — сліди *Enterobacter*, *Enterococcus*, у доношених — *Lactobacillus*, *Photobacterium* та *Tannerella* [1–5].

Мета статті: провести аналіз деяких припущень щодо ймовірного впливу мікробіому на психологічний стан людини на основі новітніх іноземних та вітчизняних досліджень і літературних відомостей про мікробний склад макроорганізму й мікробіому в цілому.

## Результати аналізу даних літератури

У ХХ ст. відомим науковцем І.І. Мечниковим було передбачено, що зміна мікробіоти людини може стати причиною розвитку низки захворювань. Пізніше ним доведено взаємодію між якістю і тривалістю життя та станом мікробного складу кишкової мікробіоти людини. Відомо, що мікроорганізми шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відіграють вагомий роль у формуванні імунної системи лю-

дини, беруть участь у метаболізмі, обміні речовин, синтезі вітамінів, деяких амінокислот і цілому ряду біохімічних сполук [6].

У складній системі взаємодії між слизовою оболонкою кишечника, власною індигенною мікробіотою та компонентами харчування кишкова мікробіота відіграє виключну роль.

Бактерії (бактеріом), гриби (міком) та віруси (віром) співіснують разом у гармонії та динамічній рівновазі у ШКТ макроорганізму. Незважаючи на те що вірусам приділяють менше уваги, вони відіграють важливу роль у кишковій екосистемі: 90% інтестинального вірому складається з бактеріофагів, тоді як решта 10% припадає на різноманітні рослинні та тваринні віруси, які постійно надходять до організму з їжею [7]. Спочатку кишкова мікробіота представлена переважно *Firmicutes* та *Bacteroidetes* (їх частка становить до 70% мікробів від усієї мікробіоти), згодом до них приєднуються *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, але в значно меншій кількості [8]. Склад кишкової мікробіоти неоднорідний: бактерії, які перебувають у просвіті кишечника (просвітна мікробіота), значно відрізняються від таких біля його слизової оболонки (мукозна мікробіота). У просвіті кишечника домінують представники родів *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* та *Ruminococcus*, тоді як біля слизової оболонки переважають *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* та *Akkermansia*. Мукозна мікробіота відіграє дуже велику роль у підтриманні гомеостазу через її тісний контакт з кишковим епітелієм та імунну активність слизової оболонки кишечника [9–10].

Склад і функціональна активність мікробіому можуть змінюватися під впливом різноманітних факторів. Перша масивна колонізація кишечника у немовлят за-



лежить від способу народження (вагінальні пологи або кесарів розтин), типу харчування (грудне, змішане або штучне вигодовування), прийому ліків та антибіотиків, рівня гігієни, впливу навколишнього середовища та генетичного фону [11]. У дорослих на стан і функції мікробіому впливають їжа та деякі харчові компоненти (забруднювальні речовини, харчові добавки), тривала антибіотикотерапія, зловживання алкоголем. Стрес, патологія ШКТ, нездоровий спосіб життя, інфекційні захворювання чинять значний згубний вплив на мікробіому [12].

З кожним роком з'являється все більше достовірних наукових даних щодо зв'язку мікробіому з іншими системами організму. Так, останнім часом науковців цікавить питання зв'язку мікробіому з психологічним станом людини [13].

A.C. Bested та співавтори (2013) опублікували огляд тривалої історії вивчення взаємозв'язку «кишечник — мозок», починаючи з перших припущень про те, що системні захворювання, у тому числі психічні розлади, можуть сягати корінням у «self-infective»-процеси в кишечнику. Підвищення ймовірності розвитку меланхолії може бути побічним продуктом урбанізації мікрофлори, а, можливо, опосередковано — дієтичних звичок та токсинів, що надходять із ШКТ [3]. Доведено, що порушення функцій мікробіому кишечника можуть викликати занепокоєння, дизсомнічні розлади і навіть призводити до аутизмспецифічних порушень [1]. Більше того, виявляється, що стресові фактори в пренатальний період та в перші роки життя є факторами ризику розвитку психопатології та породжують потенційно шкідливі зміни мікробіоти кишечника, які можуть виявлятися під час критичних періодів розвитку нервової системи та зберігатися у зрілому віці. Таким чином, стресові ситуації в період пренатального та раннього постнатального розвитку модулюють мікробний склад кишечника у дітей раннього віку та визначають наслідки у вигляді вразливості до психічних розладів.

У публікаціях останніх років, які належать до цієї порівняно нової галузі досліджень, висловлюються припущення про те, що нещодавно виявлена асоціація між якістю харчування та депресивними розладами частково опосередковується мікробіотою кишечника [14]. Депресивні симптоми провокуються збільшенням споживання продуктів із високим вмістом жирів та цукру і є довгостроковими наслідками цих шкідливих харчових звичок. Мікробні зміни, спричинені неправильним харчуванням, можуть провокувати та посилювати депресивні симптоми. У той самий час регулювання харчування, навпаки, може запобігти розвитку депресії.

Пробіотики — живі мікроорганізми, які при вживанні у відповідній кількості позитивно впливають на здоров'я людини. Термін «пробіотики» означає «для життя». Коригування мікробіоти кишечника за допомогою психобіотиків, пробіотиків, пребіотиків або синбіотиків може становити новий підхід до зміни функції головного мозку та лікування психічних розладів, таких, наприклад, як депресія чи аутизм.

На сучасному етапі важливу роль відіграє коменсальний мікробіом як ключовий регулятор імунітету, психіки та поведінки. Такий вплив мікробіому здійснюється через збільшення тривалості життя та регуляцію поведінкових та імунологічних реакцій на соціальний стрес.

Основними нейробиологічними шляхами формування психічних розладів вважають запалення, оксидативний стрес, кишковий мікробіом, епігенетичні модифікації та нейропластичність. У контексті нутрицевтичного втручання перспективними для майбутніх досліджень розглядаються омега-3 жирні кислоти, фолат, S-аденозилметіонін, N-ацетилцистеїн та пробіотики.

Принцип спрямованої імунотерапії за допомогою пробіотиків у першу чергу базується на тому, що структурні компоненти клітинних стінок молочнокислих і біфідобактерій мають здатність взаємодіяти з рецепторами розпізнавання образів (Pattern recognition receptors — PRR), зокрема з Toll-подібними рецепторами (Toll-like receptors — TLR) на поверхні клітин фагоцитарної системи, інтраепітеліальних Т-лімфоцитів, природних клітин-кілерів, що активують внутрішньоклітинні молекулярні каскади, які, у свою чергу, стимулюють експресію багатьох генів імунної відповіді. Результатом цієї стимуляції є виробництво різних імунорегуляторних цитокінів, залежно від типу активованих TLR. Нейронний шлях працює через нервову систему кишечника, автономну нервову систему та аферентні нерви, що передають сенсорну інформацію від внутрішніх органів до центральної нервової системи. Пряма взаємодія між нейронами кишечника та мікробіомом відбувається через TLR [19]. Взаємодія TLR з патогенними мікробами індукує синтез прозапальних цитокінів.

Відмічено, що порушення мікробіоти кишечника може призводити до надмірної колонізації нейротоксинпродукуючих бактерій, що викликає аутистичні симптоми. У дітей з регресивним аутизмом відзначають значне різноманіття клостридіальних видів, наявність неспортованих анаеробів та мікроаерофільних бактерій [7]. Бактерії *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* регулюють продукцію протизапальних цитокінів, нейромедіаторів та метаболізм триптофану. Таким чином, мікробна дія на метаболізм триптофану та серотонінергічну систему є необхідною ланкою у взаємодії головного мозку з кишечником.

Серотонін відіграє значну роль у психічному функціонуванні людини. Зокрема, він бере участь у модуляції тривоги, реакції страху та стресових реакцій, соціальної поведінки.

Доведено, що деякі психічні розлади пов'язані з дисбіозом кишечника. Порушення нормобіоценозу призводить до зменшення кількості біфідо- і лактобактерій, відмічають ріст наявних умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів та, як наслідок, — розвиток дисбактеріозу (дисбіозу). За даними ряду науковців, при дисбіозі кишечника порушуються процеси травлення і всмоктування харчових продуктів, а це, у свою чергу, призводить до таких небажаних станів, як гіпотрофія, анемія, гіповітаміноз тощо [8–11]. Дисбактеріоз кишечника є одним із факторів, який зумовлює затяжний розвиток різних захворювань чи загострення вже наявних, у тому числі захворювань психічної сфери. При цьому зв'язок між кишечником та головним мозком є взаємопов'язаним. Стрес може призвести до дисбіозу кишечника, що, у свою чергу, знижує стійкість макроорганізму до стресу. Клінічні дослідження також вказують на наявність дисбіозу кишечника у пацієнтів із депресією.

Адаптивний ресурс особистості визначає характер і особливості власної поведінки в ситуації дистресу (за Г. Сельє). У разі дефіциту особистісного ресурсу мож-

ливий патологічний варіант стрес-реакції з наступним формуванням афективних розладів, що посилюється дисбалансом лише на рівні мікробіоти. При цьому афективні розлади формуються внаслідок двох механізмів — психовегетативного (за рахунок патологічної активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи) та психоемоційного (за рахунок порушень емоційного регулювання психічної діяльності та поведінки) [7].

В огляді досліджень механізмів мікробіоти, що регулюють стрес, T.G. Dinan і J.F. Cryan (2017) стверджують, що стрес викликає підвищену проникність кишечника, дозволяючи бактеріям та бактеріальним антигенам перетинати епітеліальний бар'єр та активувати імунну відповідь слизової оболонки, що змінює склад мікробіоти і веде до посиленої відповіді системи «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» [5]. Так, вплив стресора викликає суттєві зміни в комплексі мікробіоти, що виявлено за допомогою піросеквенування в дослідженні [13]. Зокрема, відмічено зниження відносного вмісту бактерій роду *Bacteroides* зі збільшенням відносної чисельності роду *Clostridium*.

Ряд досліджень також демонструє істотний вплив кишкових бактерій на когнітивну сферу, що підтверджується в тому числі в осіб з нейродегенеративними розладами (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона) [16].

Мікробіом людини тісно пов'язаний із розвитком і перебігом депресивного стану [15]. При депресивних розладах у складі мікробіоти різко збільшується кількість бактерій родів *Anaerostipes*, *Blautia*, *Clostridium* і зменшується кількість бактерій родів *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*. Зазначимо, що у пацієнтів з депресивним розладом збільшується кількість бактерій з прозапальною дією та зменшується число бактерій, які утворюють коротколанцюгові жирні кислоти. Існують різні шляхи, за допомогою яких цитокіни як сигнальні молекули імунної системи можуть брати участь у патофізіології депресивних станів.

## Висновок

За результатами аналізу літературних даних можна зробити висновок, що мікробіом кишечника людини індивідуальний, специфічний і багато в чому залежить від генетичних особливостей. У цілому представлені вище дані свідчать про досить важливу роль компонентів цієї системи, причому кожен із них може претендувати на роль «мозку». Регуляція центральної нервової системи за допомогою мікробіому може бути досягнута за допомогою нейронних, ендокринних, метаболічних та імунологічних механізмів. Вагома роль мікробіоти ШКТ у формуванні імунітету, участь у метаболізмі, забезпеченні організму життєво необхідними речовинами є доведеними. Слід підкреслити двосторонній взаємний зв'язок між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою через прямі та опосередковані шляхи: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, імунну та вегетативну нервову системи.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи персоніфікованого дослідження мікробіоти макроорганізму дадуть можливість для профілактики та лікування психічних та психосоматичних розладів з урахуванням корекції мікробіоти, що потребує більш детальних та системних міждисциплінарних досліджень.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Agus A., Planchais J., Sokol H. (2018) Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*, 23(6): 716–724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
2. Balakumar M., Prabhu D., Sathishkumar C. et al. (2018) Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur. J. Nutr.*, 57(1): 279–295.
3. Bested A.C., Logan A.C., Selhub E.M. (2013) Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I — autointoxication revisited. *Gut Pathog.*, 5(1): 5. doi: 10.1186/1757-4749-5-5.
4. Comai S., Bertazzo A., Brughera M., Crotti S. (2020) Tryptophan in health and disease. *Adv. Clin. Chem.*, 95: 165–218. doi: 10.1016/bs.acc.2019.08.005.
5. Dinan T.G., Cryan J.F. (2017) The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 46(1): 77–89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.
6. Gomma E.Z. (2020) Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 113(12): 2019–2040. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.
7. Finegold S.M., Molitoris D., Song Y. et al. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin. Infect. Dis.*, 35 (Suppl. 1): S6–S16. doi: 10.1086/341914.
8. Hosseinfard E.S., Morshedi M., Bavafa-Valenlia K., Saghafi-Asl M. (2019) The novel insight into anti-inflammatory and anxiolytic effects of psychobiotics in diabetic rats: possible link between gut microbiota and brain regions. *Eur. J. Nutr.*, 58(8): 3361–3375.
9. Marchenko A.V., Loban G.A., Petrushanko T.O. et al. (2020) The effect of the psycho-emotional stress on the state of microbiota of the gingival sulcus. *Світ медицини та біології*, 3(73): 69–74. doi:10.26724/2079-8334-2020-3-73-74-77.
10. Morshedi M., SaghafiAsl M., Hosseinfard E.S. (2020) The potential therapeutic effects of the gut microbiome manipulation by synbiotic containing *Lactobacillus plantarum* on neuropsychological performance of diabetic rats. *J. Transl. Med.*, 18(1): 18.
11. Morshedi M., Valenlia K.B., Hosseinfard E.S. et al. (2018) Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala. *J. Nutr. Biochem.*, 57: 145–152.
12. Moser G., Fournier C., Peter J. (2018) Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med. Wochenschr.*, 168(3–4): 62–66. doi: 10.1007/s10354-017-0592-0.
13. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E. et al. (2015) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.*, 277: 32–48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
14. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.*, 15(1): 73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
15. Starovoitova S. (2018) Probiotics as a remedy against stress. *Eurasian J. Applied Biotechnol.*, 2: 1–11.
16. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.*, 99(4): 1877–2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.

## The impact of the gut microbiome on human psychological state

V.V. Bati, L.M. Bugyna, G.M. Koval

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

**Abstract.** *The purpose:* to analyze some assumptions regarding the likely impact of the microbiome on the psychological state of a person on the basis of the latest foreign and domestic studies of the microbial composition of the macroorganism and the normobiota as a whole. **Results.** The state of human health depends on nutrition, as the most important factor regulating human microbiota. Depressive symptoms are triggered by increased consumption of foods high in fat and sugar and are the long-term consequences of these un-



healthy eating habits. Microbial changes caused by poor nutrition can provoke and exacerbate depressive symptoms. At the same time, adjusting nutrition, on the contrary, can prevent the development of depression. Gut microbiota produces a wide range of compounds that are important for the body: all major neurotransmitters, including serotonin, cytokines, tryptophan, and short-chain fatty acids. Serotonin deficiency is considered a significant causal factor in the development of anxiety, affective disorders and stress. Inflammation, oxidative stress, intestinal microbiome, epigenetic modifications and neuroplasticity are considered among the

main neurobiological pathways of the formation of mental disorders. In the context of nutraceutical intervention, omega-3 fatty acids, folate, S-adenosylmethionine, N-acetylcysteine, and probiotics are considered promising for future research. **Conclusion.** A two-way relationship between the gut microbiome and the central nervous system has been established through direct and indirect pathways: the hypothalamic-pituitary-adrenal system, the immune system, and the autonomic nervous system.

**Key words:** microbiome, stress, depression, tryptophan, serotonin.

**Відомості про авторів:**

Баті Вікторія Віталіївна — кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. [orcid.org/0000-0002-7799-9655](https://orcid.org/0000-0002-7799-9655)

Бугина Лариса Михайлівна — кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. [orcid.org/0000-0001-5950-5116](https://orcid.org/0000-0001-5950-5116)

Коваль Галина Миколаївна — доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна. [orcid.org/0000-0002-0623-2326](https://orcid.org/0000-0002-0623-2326)

**Адреса для кореспонденції:**

Баті Вікторія Віталіївна  
88000, Ужгород, пл. Народна, 3  
E-mail: [victoria.bati@uzhnu.edu.ua](mailto:victoria.bati@uzhnu.edu.ua)

**Information about the authors:**

Bati Viktoriia V. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Courses of Infectious Diseases of the Medical faculty of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. [orcid.org/0000-0002-7799-9655](https://orcid.org/0000-0002-7799-9655)

Bugyna Larysa M. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Courses of Infectious Diseases of the Medical faculty of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. [orcid.org/0000-0001-5950-5116](https://orcid.org/0000-0001-5950-5116)

Koval Galina M. — Doctor of Medicine, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology with Courses of Infectious Diseases of the Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. [orcid.org/0000-0002-0623-2326](https://orcid.org/0000-0002-0623-2326)

**Address for correspondence:**

Viktoriia Bati  
88000, Uzhhorod, Narodna Sq., 3  
E-mail: [victoria.bati@uzhnu.edu.ua](mailto:victoria.bati@uzhnu.edu.ua)

Надійшла до редакції/Received: 29.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 15.08.2022

# ЛІВОДІНОЛ®

## ПОТРІЙНИЙ ЗАХИСТ ПЕЧІНКИ

- ЗМЕНШУЄ ВИРАЖЕНІСТЬ СУБ'ЄКТИВНИХ ПРОЯВІВ І КЛІНІЧНИХ СИМПТОМІВ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ
- ПРИШВИДШУЄ НОРМАЛІЗАЦІЮ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ
- ВОЛОДІЄ БЕЗПЕЧНИМ ПРОФІЛЕМ ЗАСТОСУВАННЯ

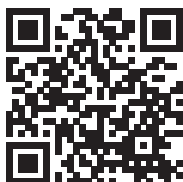


**СКЛАД: 1 ЧЕРВОНА КАПСУЛА МІСТИТЬ:** активний інгредієнт: адеметіонін – 400 мг (mg)

**1 БІЛА КАПСУЛА МІСТИТЬ:** активний інгредієнт: L-глутатіон редукований – 250 мг (mg), N-ацетилцистеїн – 250 мг (mg)

**ЛІВОДІНОЛ®** рекомендований як додаткове джерело похідних амінокислот для нормалізації функціонального стану гепатобілярної системи при порушеннях функції печінки різного ґенезу, для зменшення токсичного впливу антибактеріальних та хіміотерапевтичних засобів, алкоголю та інших токсичних агентів.

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем.  
Висновок держ. сан.-епід. експертизи № 12.2-18-2/28713 від 12.12.2020 р.



**ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)  
У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**

ТОВ Нутрїмед ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна  
Тел.: 044 454-01-01 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA





# Медикаментозні ураження печінки у пацієнток після цитостатичної терапії з приводу раку молочної залози: можливості корекції

І.Я. Господарський, О.В. Прокопчук

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

**Анотація.** Одним з найбільш типових і розповсюджених варіантів токсичного впливу ліків на організм загалом і на печінку зокрема є застосування протипухлинних засобів. Проте на сьогодні відсутня стандартна лікувальна тактика щодо таких уражень. **Мета:** дослідити ефективність і безпеку вживання комплексу Ліводінол® при медикаментозному гепатиті, індукованому цитостатичною терапією з приводу раку молочної залози. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 38 пацієнток, які отримали 4–6 курсів поліхіміотерапії після проведених радикальних хірургічних втручань з приводу раку молочної залози. Пацієнтки 1-ї групи (n=19) отримували стандартну детоксикаційну терапію, 2-ї (n=19) — додатково вживали комплекс Ліводінол® протягом 1 міс. **Результати.** Вживання комплексу Ліводінол® дозволило суттєво зменшити вираженість суб'єктивних проявів (больовий, диспепсичний і астеничний синдроми) і клінічних симптомів медикаментозного гепатиту (збільшення розмірів печінки, іктеричність склер і шкіри), а також значно пришвидшити нормалізацію біохімічних показників функції печінки. Використання комплексу Ліводінол® не супроводжувалося побічними ефектами у жодної з пацієнток. Жодних токсичних чи алергічних проявів не відзначено. **Висновок.** Отримані нами дані дозволяють рекомендувати вживання комплексу Ліводінол® впродовж 1 міс у разі розвитку медикаментозного гепатиту, зокрема індукованого застосуванням протипухлинної терапії.

**Ключові слова:** медикаментозно-індуковані ураження печінки, цитостатична терапія, Ліводінол®.

## Вступ

В останні роки все більше уваги приділяють токсичним, у тому числі медикаментозно-індукованим ураженням печінки (МІУП) [1–3]. Серед причин, які призвели до цього:

1) зниження актуальності проблеми хронічних вірусних гепатитів, особливо спричинених вірусом гепатиту С, через появу нових вискоелективних протівірусних засобів прямої дії. Це зумовило суттєве зменшення частки такої патології в загальному пулі захворювань печінки;

2) щорічне зростання кількості гепатотоксичних ксенобіотиків загалом і потенційно гепатотоксичних медикаментів зокрема;

3) постійне збільшення кількості генеричних препаратів, які за чистотою та якістю часто значно поступаються оригінальним лікарським засобам;

4) зростання поліпрагмації в останні роки, часто вимушене (наприклад через пандемію COVID-19), іноді обумовлене іншими причинами (безрецептурний відпуск потенційно гепатотоксичних ліків, самолікування, впровадження телемедичних консультацій тощо);

5) поширення серед населення поведінкових факторів, які призводять до ураження печінки: вживання фаст-фуду, різних харчових добавок з недостатньо вивченими клінічними ефектами, енергетиків і стимуляторів, гіподинамія, надмірна маса тіла. Ці фактори суттєво підвищують ризик розвитку МІУП навіть при застосуванні ліків у стандартних рекомендованих дозах [1, 2, 4].

До факторів ризику МІУП належать: вік (>55 років), жіноча стать, вагітність, зловживання алкоголем, ожиріння, генетично успадковані дефекти печінкових ферментних

систем (у першу чергу цитохромоксидази), попередня медикаментозна терапія, супутні захворювання і ураження печінки [4].

Існують, безумовно, і фактори, пов'язані із самим препаратом: доза і тривалість застосування, особливості печінкового метаболізму, рівень ліпофільності, одночасне застосування з іншими ліками тощо.

МІУП можуть формуватися як внаслідок прямої токсичної дії медикаментів чи їх метаболітів на гепатоцити, що зумовлює їх некрозування, так і за рахунок індукції їх апоптозу, імунологічно-опосередкованого чи судинно-опосередкованого ураження клітин. В останні роки особливу увагу приділяють недавно виявленим механізмам медикаментозно-індукованої гепатотоксичності:

1) підсилення ендогенного синтезу токсичних жовчних кислот, які індукують апоптоз гепатоцитів через Fas-залежні механізми, стимулюючи їх транслокацію із цитоплазми до плазматичних мембран [5, 6];

2) вивільнення купферівськими клітинами прозапальних цитокінів і хемокінів, які індукують екстравазацію й активацію нейтрофілів та утворення реактогенних пероксидних сполук [5];

3) мітохондріальна дисфункція, яка відзначається практично при всіх формах ураження печінки: від вірусних уражень до неалкогольного стеатогепатиту, але має максимальну вираженість все ж при токсичних гепатитах. Механізмів uszkodження мітохондрій у такому разі декілька: β-оксидация мітохондріальних структур, пригнічення мітохондріального дихального циклу, uszkodження мітохондріальної ДНК тощо [7, 8];

4) опосередкований каспазами апоптоз [6].



Гепатотоксичність є чи не головним «дамокловим мечем», який на сьогодні належить до найбільш частих причин відкликання нових препаратів із фармацевтичного ринку вже навіть після успішного завершення періоду клінічних випробувань. За рахунок дуже значного функціонального резерву печінки ушкодження третини, а в ряді випадків — і половини всіх гепатоцитів, може взагалі не позначитися на рівнях лабораторних печінкових показників. У результаті серйозні МІУП можуть протягом достатньо тривалого часу залишатися не діагностованими, особливо в осіб з індивідуальними вродженими чи набутими дефектами ферментних детоксикаційних систем.

Один з найбільш типових і достатньо добре вивчених прикладів токсичного впливу ліків на організм загалом і на печінку зокрема — застосування протипухлинних засобів. Попри те, що основною мішенню цих засобів є пухлинні клітини, виконано чимало *in vitro* та *in vivo* досліджень, які підтверджують руйнівний вплив таких препаратів в аспекті індукції гепатотоксичності, зокрема через колосальне підсилення продукції супероксид-радикалів, які зумовлюють оксидативний стрес, у тому числі в гепатоцитах. Оскільки печінка безпосередньо бере участь у метаболізмі переважної більшості протипухлинних засобів, вона автоматично потрапляє до переліку органів, потенційно найбільш вразливих до побічних ефектів протипухлинних засобів [1, 3].

Гепатотоксичність, індукована протипухлинними засобами, пов'язана з індукцією тривалого запального процесу, опосередкованого через декілька механізмів, що працюють паралельно. Один з них — експресія нуклеарного фактора κВ (NF-κВ). З одного боку, цей процес запускає цілий каскад необхідних для лікування протипухлинних факторів — онкосупресора p53, цитохром-С релізори тощо, які активують ферменти каспази та індуюють апоптоз онкоклітин. З іншого боку, цей механізм є дуже небезпечним для гепатоцитів і, будучи активованим, може працювати ще тривалий час після завершення прийому онкостатиків [9].

У попередні десятиліття панівною була думка про домінуючу роль нейтрофілів у патофізіології ушкодження печінки протипухлинними засобами, з урахуванням багатьох аспектів нейтрофілопосередкованої цитотоксичності, також властивої мононуклеарним клітинам. Цікаво, що рекрутування нейтрофілів у печінкову тканину можливе як за рахунок системної (на рівні всього організму) продукції прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини α, інтерлейкін-1, -6, -23, компоненти комплементу, фактор активації тромбоцитів тощо, так і локальної (на рівні органу) продукції тих же СХС-хемокінів. При системних процесах рекрутування нейтрофілів у печінку мало залежить від продукції молекул клітинної адгезії (cell adhesion molecule — CAM), більше — від активної вазоконстрикції в печінкових синусоїдах і локальних вторинних змін в ендотелії печінки. На наступному етапі активно підключаються молекула міжклітинної адгезії 1-го типу (inter-cellular adhesion molecule 1 — ICAM-1) і васкулярна молекула клітинної адгезії 1-го типу (vascular cell adhesion molecule 1 — VCAM-1), які забезпечують процеси активної адгезії та трансміграції нейтрофілів [10, 11].

Ось на цьому етапі через локальну продукцію прозапальних факторів починається значний викид мітоген-активованих протеїнкіназ (МАПК). МАПК можуть надзвичайно швидко фосфорилувати специфічні до них субстрати, які, у свою чергу, запускають цілий спектр сиг-

налів для експресії генів апоптотичного каскаду. Родина протеїнкіназ МАПК складається з трьох основних типів ензимів — ERK, JNK і p38, які тісно пов'язані з регуляцією росту й диференціації клітин. МАПК p38 також є одним з ключових факторів апоптотичного циклу, який запускає процес програмованої клітинної смерті. Таким чином, залежно від типу і сили сигналу МАПК-білки можуть диференційовано включати програми клітинного росту, диференціювання чи загибелі [12, 13].

Протеїнкінази В — інший тип кіназ (pAKT), задіяних у процесі фосфорилування, які активуються через позаклітинний фактор із залученням фосфоїнозитид-3-кіназозалежного механізму. Він спрацює в якості домінуючого механізму регуляції (часто пригнічення) апоптозу і виживання клітин. Експериментальні дані і клінічні спостереження підтверджують, що активація p38 при інактивації pAKT під впливом більшості відомих цитостатиків зумовлює критично швидке наростання агресивних форм вільнорадикальних сполук, що зумовлює тою чи іншою мірою руйнування пухлинних клітин [14].

Загальною проблемою застосування протипухлинних засобів є те, що аналогічні процеси характерні і для інших органів, передусім печінки, де відбувається біотрансформація цих ліків. Причому в печінці цей процес може тривати з різною інтенсивністю ще достатньо довгий час навіть після повної біотрансформації цитостатиків. Як результат, формуються запально-некротичні, апоптотичні, а згодом — фібротичні зміни в тканині печінки [2, 5].

Біотрансформація ксенобіотиків (у тому числі цитостатиків) у печінці відбувається в декілька етапів. На початковому відбувається окиснення, відновлення та/або гідроліз субстратів для підвищення їх гідрофільності. Саме тут ключову роль відіграють ензими системи цитохрому P450. При вроджених дефектах цієї системи, що насправді не рідко трапляється, навіть стандартні рекомендовані дози ліків можуть зумовлювати тяжкі побічні ефекти [1].

На наступних етапах детоксикації специфічні печінкові ферменти кон'югують цитостатики та їх метаболіти здебільшого з глутатіоном, дещо рідше — з сульфатними групами чи глюкоронідами з утворенням нетоксичних гідрофільних сполук.

В останні роки випробовувалися численні лікувальні тактики для зниження гепатотоксичності онкостатиків — від застосування статинів та аналогів гістаміну до біофлавоноїдів і амінокислотних гепатопротекторів [15–17]. Серед ліків, які традиційно застосовують при МІУП, — препарати адеметіоніну. Ця молекула має детоксикаційний, антиоксидантний, нейро- і гепатопротекторний, протифіброзний впливи, які продемонстровані в численних дослідженнях. S-аденозилметіонін є донатором метильної групи в численних реакціях ацетилювання, трасметилування, транссульфування, які відновлюють нормальний перебіг метаболічних реакцій у печінці. Холеретичний і холекінетичний ефекти сприяють швидшому виведенню токсичних речовин та їх метаболітів із жовчю. Підвищуючи вміст сульфатованих жовчних кислот, S-аденозилметіонін сприяє захисту мембран гепатоцитів від токсичного впливу на них нессульфованих кислот та інших потенційно токсичних компонентів жовчі. У печінці адеметіонін діє як донор метилу, забезпечуючи синтез глутатіону й суттєво підвищуючи його рівень при інтоксикаціях різного генезу [18].

Глутатіон — пептид, який належить до найпотужніших антиоксидантів, беручи участь у трьох із чотирьох рів-



нів антиоксидантного захисту. Він відіграє ключову роль у зниженні оксидативного стресу і процесах детоксикації. Ключовим лімітуючим компонентом у системі глутатіону є молекула ацетилцистеїну. Саме концентрація L-цистеїну у клітині відіграє провідну роль у швидкості утворення відновленого глутатіону. Крім того, N-ацетилцистеїн має виражені антиоксидантні та детоксикаційні властивості, які підсилюють дію інших компонентів при токсичних ураженнях печінки та вікових змінах в організмі [19].

Саме тому для застосування у пацієнок, які отримали стандартний курс хімотерапії з приводу раку молочної залози, нами обрано інноваційний комплекс Ліводінол®, який містить водночас адеметіонін, L-глутатіон і N-ацетилцистеїн.

Мета: дослідити вплив комплексу Ліводінол® на клінічні прояви медикаментозно-індукованого гепатиту після проведеного курсу протипухлинної терапії.

### Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 38 пацієнок віком 36–60 років, які отримали 4–6 курсів поліхіміотерапії після проведених радикальних хірургічних втручань з приводу раку молочної залози. Відповідно до клінічних протоколів надання медичної допомоги застосовували доксорубіцин, флуороурацил, циклофосамід, цисплатин у стандартних рекомендованих схемах [20].

Клінічне обстеження пацієнок проводили з урахуванням наявності у них скарг астеничного і диспептичного типу, больового синдрому. Лабораторні прояви порушення функції печінки визначали на 1-му візиті і через 1 міс спостереження.

Критерії включення в дослідження: клінічні і лабораторні прояви медикаментозного гепатиту. З метою підтвердження діагнозу додатково визначали маркери вірусних гепатитів В і С імуноферментним та ампліфікаційним методом, а також антинуклеарних і антимітохондріальних антитіл. Пацієнок з вірусними та автоімунними ураженнями печінки не включали в дослідження. На підставі даних ультразвукового дослідження й ендоскопічного обстеження виключали хворих із цирозом печінки. Серед критеріїв виключення з дослідження також — наявність у хворих обтяженого алкогольного анамнезу, цукрового діабету і клінічно значущого ожиріння.

Пацієнок рандомізували на 2 групи, зіставні за віком і тяжкістю ураження печінки. Пацієнтки 1-ї групи (n=19)

отримували стандартну детоксикаційну терапію (ентеросорбенти, розчини для парентерального введення, вживання великих об'ємів рідини). Пацієнтки 2-ї групи (n=19) протягом 1 міс додатково вживали комплекс Ліводінол® по 2 червоних капсули до сніданку і 2 білих капсули перед вечерею.

### Результати та їх обговорення

При обстеженні пацієнок обох груп на початку клінічного дослідження виявлено переважання скарг, пов'язаних з астеновегетативним, диспептичним, холестагичним і больовим синдромами. Найчастіше до лікування хворі скаржилися на слабкість (100%), швидку втомлюваність (100%), зниження апетиту (100%), тяжкість у правому підребер'ї (89,5%), нудоту (89,5%). Дещо рідше відзначали біль у правому підребер'ї, відчуття гіркоти, сухості в роті, порушення сну, свербіж шкіри, підвищена подразливість тощо (табл. 1).

Через 1 міс спостереження та проведення детоксикаційних заходів у пацієнок контрольної групи дещо зменшилися прояви, асоційовані з астеновегетативним синдромом (p>0,05). Проте симптоми диспептичного і больового синдромів змінилися меншою мірою (див. табл. 1).

При цьому вживання комплексу Ліводінол® протягом 1 міс сприяло суттєво більш швидкій регресії вищезазначених симптомів. У першу чергу це стосувалося таких клінічних проявів, як слабкість, швидка втомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, відчуття гіркоти й сухості в роті, свербіж шкіри (p<0,05 у порівнянні з показниками до лікування та з показниками контрольної групи). Найменші позитивні зміни зафіксовано для таких проявів, як подразливість і порушення сну, які потребували окремої медикаментозної корекції після завершення клінічного дослідження.

При клінічному обстеженні у значної частини пацієнок відзначали іктеричність/субіктеричність склер, субіктеричність шкірних покривів, екскоріації — сліди розчухувань на шкірі, збільшення розмірів печінки (табл. 2). Вживання комплексу Ліводінол® протягом 1 міс супроводжувалося статистично значущим зниженням частоти цих клінічних проявів (p<0,05 у порівнянні з показниками до лікування для всіх вищезазначених симптомів). При цьому частота цих проявів була достовірно нижчою не тільки в порівнянні з аналогічним показником до лікування, але і порівняно з контрольною групою.

Таблиця 1 Динаміка суб'єктивних симптомів медикаментозного гепатиту при різному лікуванні

Клінічний прояв	Контрольна група (n=19)		Ліводінол® (n=19)	
	До лікування, %	Через 1 міс, %	До лікування, %	Через 1 міс, %
Слабкість	100,0	78,9	100,0	10,5 <sup>*,**</sup>
Швидка втомлюваність	100,0	78,9	100,0	10,5 <sup>*,**</sup>
Зниження апетиту	100,0	68,4	100,0	42,1 <sup>*</sup>
Тяжкість у правому підребер'ї	89,5	57,9	89,5	0,0 <sup>*,**</sup>
Біль у правому підребер'ї	57,9	36,8	42,1	0,0 <sup>*,**</sup>
Нудота	89,5	68,4	84,2	10,5 <sup>*,**</sup>
Порушення сну	89,5	78,9	84,2	68,4
Гіркота в роті	84,2	36,8 <sup>*</sup>	89,5	0,0 <sup>*,**</sup>
Сухість у роті	78,9	68,4	89,5	10,5 <sup>*,**</sup>
Свербіж шкіри	68,4	36,8 <sup>*</sup>	68,4	5,3 <sup>*,**</sup>
Подразливість	89,5	78,9	89,5	78,9

\*Достовірна різниця з показником до лікування (p<0,05); \*\*достовірна різниця з показником контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 2 Динаміка клінічних проявів медикаментозного гепатиту при різному лікуванні

Клінічний прояв	Контрольна група (n=19)		Ліводінол® (n=19)	
	До лікування, %	Через 1 міс, %	До лікування, %	Через 1 міс, %
Іктеричність/субіктеричність склер	100,0	68,4	100,0	10,5 <sup>*,**</sup>
Субіктеричність шкірних покривів	100,0	68,4	100,0	0,0 <sup>*,**</sup>
Екскоріації	57,9	26,3 <sup>*</sup>	68,4	0,0 <sup>*,**</sup>
Збільшення розмірів печінки	89,5	57,9	89,5	10,5 <sup>*,**</sup>

\*Достовірна різниця з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*достовірна різниця з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3 Динаміка лабораторних показників медикаментозного гепатиту при різному лікуванні

Клінічний прояв	Контрольна група (n=19)		Ліводінол® (n=19)	
	До лікування	Через 1 міс	До лікування	Через 1 міс
Білірубін, мкмоль/л	44,5±6,37	31,3±3,33	46,8±4,06	20,1±2,05 <sup>*,**</sup>
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	86,9±7,64	52,1±4,36 <sup>*</sup>	92,1±8,64	32,5±3,03 <sup>*,**</sup>
Лужна фосфатаза, Од/л	186,3±16,5	125,2±8,9 <sup>*</sup>	169,3±12,5	87,8±5,6 <sup>*,**</sup>
γ-глутамілтрансфераза, Од/л	121,2±8,9	90,1±6,7 <sup>*</sup>	136±9,9	54,5±4,4 <sup>*,**</sup>

\*Достовірна різниця з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); \*\*достовірна різниця з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Після проведення протипухлинної хіміотерапії у пацієнок суттєво покращилися лабораторні показники біохімічної функції печінки (табл. 3). Найбільшою мірою це стосувалося таких показників, як рівень білірубину, активність аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, γ-глутамілтрансферази.

Після 1 міс детоксикаційних заходів рівні біохімічних показників дещо знизилися, але все ще суттєво відрізнялися від нормальних показників. Натомість після 1 міс вживання комплексу Ліводінол® зниження рівня білірубину, активності аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, γ-глутамілтрансферази було суттєво більш вираженим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) і в більшості обстежуваних їх значення не відрізнялися від нормальних показників.

Вживання комплексу Ліводінол® не супроводжувалося побічними ефектами у жодної з пацієнок. Токсичних чи алергічних проявів не відзначено.

## Висновки

Ліводінол® є ефективною й безпечною дієтичною добавкою, вживання якої дозволяє суттєво зменшити вираженість суб'єктивних проявів і клінічних симптомів медикаментозного гепатиту, а також значно пришвидшити нормалізацію біохімічних показників функції печінки.

Отримані нами дані дозволяють рекомендувати вживання комплексу Ліводінол® упродовж 1 міс у разі розвитку медикаментозного гепатиту, зокрема індукованого застосуванням протипухлинної терапії.

## Список використаної літератури

- Björnsson E.S. (2016) Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(2): 224.
- Lee W.M. (2003) Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.*, 349(5): 474–485.
- Isabella C.J., Johnson H.J., Dunn M.A. (2017) Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin. Liver Dis.*, 21(1): 73–87.
- Shehu A.I., Ma X., Venkataraman R. (2017) Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.*, 21(1): 35–54.
- Xu Y., Yao H., Wang Q. et al. (2018) Aquaporin-3 Attenuates Oxidative Stress-Induced Nucleus Pulposus Cell Apoptosis Through Regulating the P38 MAPK Pathway. *Cell Physiol. Biochem.*, 50: 1687–1697.
- Wang R., Deng D., Shao N. et al. (2018) Evodiamine activates cellular apoptosis through suppressing PI3K/AKT and activating MAPK in glioma. *Oncotargets Ther.*, 11: 1183–1192.
- Pessayre D., Mansouri A., Berson A., Fromenty B. (2009) Mitochondrial Involvement in Drug-Induced Liver Injury. *Adverse Drug Reactions*, pp. 311–365.
- Mihajlovic M., Vinken M. (2022) Mitochondria as the Target of Hepatotoxicity and Drug-Induced Liver Injury: Molecular Mechanisms and Detection Methods. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(6): 3315.
- Prasanna P.L., Renu K., Gopalakrishnan A.V. (2020) New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci.*, 250: 117599.
- Nam J., Son S., Ochyl L.J. et al. (2018) Chemo-photothermal therapy combination elicits anti-tumor immunity against advanced metastatic cancer. *Nat. Commun.*, 9: 1074.
- Roychoudhury S., Kumar A., Bhatkar D., Sharma N.K. (2020) Molecular avenues in targeted doxorubicin cancer therapy. *Future Oncol.*, 16: 687–700.
- Braicu C., Buse M., Busuioc C. et al. (2019) A Comprehensive Review on MAPK: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Cancers*, 11: 1618.
- Pfizer L., Moser C., Gegenfurtner F. et al. (2019) Targeting actin inhibits repair of doxorubicin-induced DNA damage: A novel therapeutic approach for combination therapy. *Cell Death Dis.*, 10: 302.
- Songbo M., Lang H., Xinyong C. et al. (2019) Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol. Lett.*, 307: 41–48.
- Mansouri E., Jangaran A., Ashtari A. (2017) Protective effect of pravastatin on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Bratisl. Lek. Listy*, 118: 273–277.
- Lamas D.J.M., Nicoud M.B., Sterle H.A. et al. (2015) Selective cytoprotective effect of histamine on doxorubicin-induced hepatic and cardiac toxicity in animal models. *Cell Death Discov.*, 1: 15059.
- AlAsmari A.F., Alharbi M., Alqahtani F. et al. (2021) Diosmin Alleviates Doxorubicin-Induced Liver Injury via Modulation of Oxidative Stress-Mediated Hepatic Inflammation and Apoptosis via NfκB and MAPK Pathway: A Preclinical Study. *Antioxidants (Basel)*, 10(12): 1998. doi: 10.3390/antiox10121998.
- Oliva J., Zhong J., Buslon V.S., French S.W. (2012) The effect of SAME and betaine on Hepa 1-6, C34 and E47 liver cell survival in vitro. *Exp. Mol. Pathol.*, 92(1): 126–130.
- Chen Y., Dong H., Thompson D.C., Shertzer H.G. (2013) Glutathione defense mechanism in liver injury: insights from animal models. *Food Chem. Toxicol.*, 60: 38–44.
- Смоланка І.І., Скляр С.Ю., Іванкова О.М., Костриба О.І. (2013) Ефективність неoad'ювантної поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Лікувальний патоморфоз. *Клінічна онкологія*, 2(10): 63–68.



## Drug-induced liver damage in patients after cytostatic therapy for breast cancer: possibilities of correction

I.Ya. Gospodarskyi, O.V. Prokopchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

**Abstract.** One of the most typical and widespread variants of the toxic effect of drugs on the body in general and on the liver in particular is the use of anticancer drugs. However, there is currently no standard treatment strategy for such lesions.

**Aim:** to investigate the effectiveness and safety of using of the Livodinol® complex in drug-induced hepatitis induced by cytostatic therapy for breast cancer. **Object and research methods.** 38 patients who received 4–6 courses of polyche-

motherapy after radical surgical interventions for breast cancer were examined. Patients of the 1st group (n=19) received standard detoxification therapy, patients of the 2nd group (n=19) additionally received the drug levodinol for 1 month.

**Results.** The use of Livodinol® made it possible to significantly reduce the severity of subjective manifestations (pain, dyspeptic and asthenic syndromes) and clinical symptoms (increased liver size, scleral and skin icterus) of drug-induced hepatitis, as well as to significantly accelerate the normalization of biochemical indicators of liver function. The use of Livodinol® was not accompanied by side effects in any of the patients. No toxic or allergic manifestations were noted. **Conclusion.** The data obtained allow us to recommend the use of Livodinol® for 1 month in the case of drug-induced hepatitis, in particular, induced by the use of anticancer therapy.

**Key words:** drug-induced liver damage, cytostatic therapy, Livodinol®.

### Відомості про авторів:

Господарський Ігор Ярославович — завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Прокопчук Оксана Володимирівна — асистент кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Господарський Ігор Ярославович  
46001, Тернопіль, м. Волі, 1

### Information about the authors:

Gospodarskyi Ihor Ya. — Head of the Department of Clinical immunology, allergology and general patient care of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

Prokopchuk Oksana V. — Assistant professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and General Patient Care of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine.

### Address for correspondence:

Ihor Gospodarskyi  
46001, Ternopil, Maidan Voli, 1

Надійшла до редакції/Received: 18.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 21.07.2022

# Аналіз фінансового стану та оцінка ефективності логістики в КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр»

А.В. Коломоєць<sup>1</sup>, В.М. Михальчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ТОВ «Медсервісгруп», Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Анотація.** У статті обґрунтовано важливість використання медичною установою ефективних напрямків управління логістикою. Визначено особливості застосування логістичного підходу в управлінні потоковими процесами медичного закладу. Вивчено точки зору вітчизняних та зарубіжних науковців щодо терміну «медична логістика» та напрямків оптимізації логістичних витрат у медичній сфері. З'ясовано, що в галузі охорони здоров'я існують кілька видів потоків (пацієнтів, інформації, фінансів, матеріально-технічних ресурсів), які формують єдиний багатокомпонентний потік. Наголошується, що медична логістика є важливою складовою формування соціальної безпеки та якості життя, а ефективне постачання, зберігання, інформаційні та фінансові потоки є невід'ємною частиною успішної роботи медичного закладу. Зокрема, у роботах науковців зазначається, що на практиці при забезпеченні медичних закладів ресурсами для здійснення лікувально-діагностичних процесів виникає декілька видів проблем, пов'язаних із відсутністю необхідних організаційних технологій. Проведено аналіз фінансової діяльності КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» та оцінку ефективності управління логістичними процесами в даній установі. Відзначено, що виявлена стала тенденція до підвищення практично всіх важливих показників господарської діяльності підприємства, що свідчить про зростання прибутковості й ефективності господарювання центру. Оцінюючи рівень логістичної діяльності закладу, зокрема, відзначено, що лікарня провела оптимізацію більшості приміщень та відділень, що дозволяє ефективніше використовувати людські ресурси для надання медичних послуг та витратити менше коштів на комунальні послуги. Надано рекомендації щодо оптимізації транспортних технологій, ефективності використання транспортних засобів, об'єктів логістичної інфраструктури, інформаційних технологій, зокрема програмного забезпечення, для підвищення комунікаційної та логістичної доступності медичного закладу, що є особливо важливим при необхідності надання невідкладної допомоги та для швидкого виконання базових завдань установи.

**Ключові слова:** заклад охорони здоров'я, комунальне неприбуткове підприємство, фінансовий стан, структура логістичних витрат, продуктивність логістичного відділу, ефективність діяльності.

## Визначення проблеми

Використання логістичних підходів у системі управління впливає на зміну загальних економічних і фінансових результатів організації, таких як підвищення продуктивності праці, економія природних і грошових ресурсів, збільшення прибутку. Зростаючий інтерес до логістичного менеджменту установ та організацій в інших галузях призвів до появи нової сфери — медичної логістики, ґносеологічно еквівалентної іншим галузям логістики. Медична логістика є важливою складовою соціального забезпечення та якості життя громадян, оскільки постачання, зберігання, інформація та фінансові потоки є невід'ємними аспектами роботи медичного закладу.

На сучасному етапі розвитку галузі охорони здоров'я медичні заклади багатьох країн демонструють низький рівень логістичних систем. Якість послуг, які надають медичні логістичні компанії, часто є незадовільною. Водночас відмічена низька ефективність логістичної сфери через недосконалу операційну модель, що визначає методи та процедури реалізації корпоративної стратегії та повсякденної діяльності медичного закладу. Якісна логістична система медичних установ гарантує своєчасне надання послуг як на регіональному, так і на міському рівні. Використання інноваційних технологій у логістичній сфері є необхідною умовою вдосконалення медичної системи загалом. Тому виникає нагальна потреба у впровадженні інноваційних

логістичних моделей та оптимізації існуючих різноманітних зарубіжних концепцій логістичних відносин [1].

## Аналіз останніх досліджень та публікацій

На нашу думку, термін «медична логістика» означає планування, управління, контроль потоків, транспортування та зберігання лікарських засобів, медичних матеріалів, виробів та обладнання, необхідних для забезпечення роботи медичної сфери [4].

З точки зору Р. Ціщика, медична логістика є важливою складовою формування соціальної захищеності та якості життя. Використання ефективних логістичних підходів дозволяє скоротити час обробки інформації, покращити критерії якості обслуговування пацієнтів, зменшити витрати на обслуговування, вирішити проблему дефіциту ліків і заповнюваності палат, а також знизити загальну вартість ліків та медичних послуг [3].

Проблему вдосконалення організації медичних послуг на основі логістичних підходів у зарубіжній та вітчизняній спеціалізованій літературі порушували такі вчені, як Г.В. Анцев, О.О. Гайволя, А.І. Гайдуков, Ю.А. Дзелендзяк, Є.П. Жаворонков, Т.М. Зеленська, О.С. Каневський, В.М. Зауер, Н.Г. Мацюк, І.С. Мельников, Є.В. Сайников, І.С. Ткачук, І.О. Тогунов,



С.О. Уваров, Н.В. Фігун, В.Л. Хайкін, Н.І. Шандора та багато інших. У той самий час потребує додаткового опрацювання питання практичної оцінки ефективності логістичної діяльності медичних установ.

Мета: визначення особливостей логістичної діяльності підприємств медичної галузі, здійснення аналізу фінансової діяльності та оцінки ефективності управління логістикою в медичній установі на прикладі комунального некомерційного підприємства (КНП) «Київський міський консультативно-діагностичний центр».

## Виклад основного матеріалу

Для створення ефективної системи управління у сфері охорони здоров'я необхідно раціонально використовувати наявні ресурси медичних закладів, поєднуючи економічні інтереси закладів охорони здоров'я та споживачів медичних послуг. Теорія та практика діяльності компаній у різних галузях показали, що якісна логістика може бути суттєвим підґрунтям для підвищення прибутковості підприємства.

У даний час зростає інтерес до вивчення ефективності медичної логістики, яка ґносеологічно стоїть на одному рівні зі сферами логістики в інших галузях.

Зарубіжні дослідження свідчать, що 30–46% витрат лікарень у країнах Європи здійснюється на різноманітні логістичні заходи, і водночас майже половину витрат на забезпечення постачань можна заощадити за рахунок використання більш ефективних логістичних підходів [1].

В Україні темпи розвитку медичної логістики, порівняно з країнами Європейського Союзу та США, дещо повільніші, що позначається на якості медичних послуг та розвитку медичної галузі загалом. Проблеми технічного забезпечення медичної логістики, її невідповідність стандартам медичних послуг, неефективна координація логістичної діяльності та виявлення основних причин структурних, технічних і фундаментальних недоліків актуалізують дослідження щодо застосування інноваційних логістичних підходів у діяльності медичних закладів.

На практиці при забезпеченні ресурсами лікувально-діагностичного процесу виникає ряд проблем, пов'язаних з відсутністю необхідних організаційних технологій у діяльності закладів галузі охорони здоров'я [5].

Під логістичним потоком слід розуміти сукупність повідомлень, які циркулюють у сфері матеріально-технічного забезпечення медичного закладу, необхідних для управління та контролю логістичних систем. Сучасна логістика на 90% складається з інформаційних технологій, і лише 10%

припадає на прямі вантажні перевезення. Без використання або постійного оновлення інформаційних технологій у логістиці сучасна медицина сильно зміниться в гірший бік, оскільки інформаційні технології використовуються в усіх сферах і на всіх етапах логістичного процесу [3].

КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» є закладом вищої акредитаційної категорії вторинної ланки спеціалізованої амбулаторно-поліклінічної медичної допомоги, у його складі працюють 11 основних підрозділів та інформаційно-аналітичний відділ.

Оцінюючи фінансову стійкість установи, розрахуємо основні показники за даними фінансової звітності підприємства за період 2019–2020 рр. (табл. 1).

Як показано в табл. 1, коефіцієнт автономії підприємства за 2020 р. суттєво підвищився, водночас виявлено зниження коефіцієнта ефективності використання власного капіталу та фінансової стійкості, що є негативною тенденцією.

Результати розрахунку даних щодо ефективності господарювання установи представлено в табл. 2.

У табл. 2 показано, що відмічається стала тенденція до підвищення практично всіх важливих показників господарської діяльності підприємства, що свідчить про зростання ефективності господарювання підприємства. Водночас спостерігається зниження фондovіддачі на 4%, що є негативною тенденцією, а також зменшення швидкості обертання запасів.

Оцінено ділову активність підприємства (табл. 3).

Показник оборотності активів у цілому становить у звітному році 0,45, це на 0,03 менше, ніж у 2018 р.

Коефіцієнт оборотності активів демонструє тенденцію до незначного зменшення обсягів роботи підприємства. Однак таке зниження оборотності пов'язане в першу чергу лише зі зниженням середньорічної вартості оборотних коштів.

Одним із базових понять логістики є поняття логістичної системи. Логістична система — це адаптована система зі зворотним зв'язком, яка виконує ті або інші логістичні функції, складається з кількох підсистем і має розвинений зв'язок із зовнішнім середовищем. Виходячи з цього, Р. Ціщик основними елементами постачання медичних ресурсів у КНП охорони здоров'я вважає виробничі запаси, транспорт, обслуговування, складське господарство, інформаційний зв'язок та контроль [6].

Проаналізуємо витрати КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за даними напрямками.

Проведемо розрахунки показників, що характеризують продуктивність логістичної діяльності підприємства: вони характеризують продуктивність людських ресурсів у логістич-

**Таблиця 1** Оцінка показників фінансової стійкості КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за період 2019–2020 рр. (складено авторами на основі звітності підприємства)

Показник	Порядок розрахунку	Рік		Абсолютне відхилення	Темпи зростання, %
		2019	2020		
Коефіцієнт автономії	$K_{авт} = \frac{BK}{ВБ}$	0,008	0,012	0,004	146,20
Коефіцієнт фінансової стійкості	$K_{фс} = \frac{BK}{ПК}$	0,329	0,279	-0,050	84,76
Коефіцієнт фінансового ризику	$K_{фр} = \frac{ПК}{BK}$	3,040	3,587	0,547	117,97
Коефіцієнт ефективності використання власного капіталу	$K_{евк} = \frac{ЧП}{BK}$	3,399	2,208	-1,191	64,96



них процесах на підприємстві. Вимірюються за кількістю логістичних операцій, наданих одним працівником за рік (табл. 4).

Результати розрахунків наведено на рис. 1.

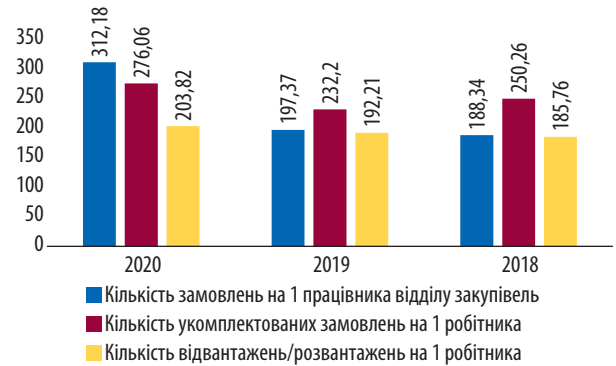
Розраховані показники характеризують ефективність логістичних процесів підприємства.

Наведемо показники ефективності логістичної системи центру (табл. 5).

Оцінка ефективності логістичної діяльності закладу передбачає виділення основних напрямів аналізу показників. КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» не є виробником, що виключає необхідність розглядати показники, пов'язані зі сферою виробничої логістики. Однак одними з напрямів діяльності центру є надання послуг, транспортування та складування продукції, отже, до системи оцінки функціонування логістичної системи варто включити показники, що характеризують роботу саме в цих сферах. Як зазначено на початку дослідження, основна увага в логістичній діяльності приділяється зменшенню витрат на всі види логістичних операцій, покращенню гнучкості логістичної системи та ефективності. Обрано кілька напрямів аналізу ефективності логістичної діяльності підприємства:

- 1) аналіз структури та обсягів логістичних витрат;
- 2) розрахунок показників прибутковості та ефективності логістичної діяльності;

**Рисунок 1** Продуктивність працівників логістичної системи КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за період 2018–2020 рр., % (складено авторами на основі звітності підприємства)



- 3) розрахунок показників гнучкості логістичної системи;
- 4) визначення основних показників, пов'язаних із запасами та товарообігом.

Методика оцінки надійності логістичної системи, що пропонується, ґрунтується на основі аналізу структури логістичних витрат по відношенню до прибутку, які розраховуються

**Таблиця 2** Аналіз ефективності господарювання КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за період 2019–2020 рр. (складено авторами на основі звітності підприємства)

Показник	Одиниці виміру	Рік		Абсолютне відхилення	Темпи зростання, %
		2019	2020		
Адміністративні витрати	тис. грн	-19482,00	-25983,00	-6501,00	133,37
Витрати на збут	тис. грн	-9220,00	-9703,00	-483,00	105,24
Рентабельність виробництва продукції	%	1,54	1,56	0,02	101,59
Швидкість обертання запасів гр. 1: гр. 2	обор.	1,93	1,81	-0,12	93,74
Вирібок одного працівника, гр. 1: гр. 4	тис. грн	-8,12	-5,99	2,13	73,79
Вартість основних засобів	грн	260804,00	268214,00	7410,00	102,84
Фондовіддача гр. 1: гр. 11	тис. грн	0,61	0,58	-0,03	95,70

**Таблиця 3** Аналіз ділової активності КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за період 2018–2020 рр. (складено авторами на основі звітності підприємства)

Показник	Нормативне значення	Рік			Відхилення у сумі, 2020 р. від 2018 р., (+, -)
		2018 (на кінець року)	2019 (на кінець року)	2020 (на кінець року)	
Коефіцієнт оборотності активів	Збільшення	0,48	0,49	0,45	-0,03
Коефіцієнт оборотності кредиторської заборгованості	Збільшення	0,75	0,92	0,84	0,09
Коефіцієнт оборотності дебіторської заборгованості	Збільшення	26,21	9,30	8,53	-17,68
Строк погашення дебіторської заборгованості, днів	Зменшення	12,60	42,65	39,13	26,53
Строк погашення кредиторської заборгованості, днів	Зменшення	441,15	434,65	398,76	-42,39
Коефіцієнт оборотності матеріальних запасів	Збільшення	0,49	0,51	0,47	-0,02
Коефіцієнт оборотності основних засобів	Збільшення	7,52	11,98	10,99	3,47
Коефіцієнт оборотності власного капіталу	Збільшення	1,91	2,15	1,97	0,06

**Таблиця 4** Продуктивність працівників логістичної системи КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за період 2018–2020 рр. (складено авторами на основі звітності підприємства)

Показник	Значення, рік			Абсолютне відхилення		Відносне відхилення, %	
	2018	2019	2020	2020/2019 рр.	2019/2018 рр.	2020/2019 рр.	2019/2018 рр.
Кількість відвантажень/розвантажень на 1 робітника	185,76	192,21	203,82	6,45	11,61	1,03	1,06
Кількість укомплектованих замовлень на 1 робітника	250,26	232,2	276,06	-18,06	43,86	0,93	1,19
Кількість замовлень на 1 працівника відділу закупівель	188,34	197,37	312,18	9,03	114,81	1,05	1,58

**Таблиця 5** Показники ефективності логістичної системи КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за період 2016–2018 рр., % (складено авторами на основі звітності підприємства)

Показник	Рік			Абсолютне відхилення		Відносне відхилення, %	
	2018	2019	2020	2020/2019 рр.	2019/2018 рр.	2020/2019 рр.	2019/2018 рр.
Оборотність логістичних активів	1,67	2,27	2,37	0,605	0,0968	1,36	1,04
Завантаженість потужностей логістичних об'єктів	1,42	1,42	1,42	0	0	1,00	1,00
Оборотність запасів:	0,00	0,00	0,00	0	0	0,00	0,00
- кількість оборотів	38,34	57,32	28,07	18,9728	-29,25	1,49	0,49
- тривалість одного обороту	13,94	9,33	19,03	-4,6101	9,7042	0,67	2,04
Частка логістичних витрат у структурі загальних витрат	0,54	0,41	0,40	-0,1331	-0,012	0,76	0,97
Рентабельність каналів збуту	0,18	0,19	0,24	0,0121	0,0484	1,07	1,25

**Таблиця 6** Динаміка обсягів та структури логістичних витрат КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» 2017–2020 рр. (складено авторами на основі звітності підприємства)

Показник	Рік				Відхилення абсолютне у 2020 р. порівняно з 2017 р., тис. грн	Відхилення відносне у 2020 р. порівняно з 2017 р., %
	2017	2018	2019	2020		
Адміністративні витрати, тис. грн	24826,02	29551,92	27143,54	41403,26	16577,24	-0,67
Частка логістичних витрат у складі адміністративних витрат, %	36,93	35,52	41,89	35,64	-1,30	0,04
Витрати на збут, тис. грн	198352,10	137485,34	157684,58	166482,66	-31869,44	0,16
Частка логістичних витрат у складі витрат на збут, %	92,16	88,77	86,14	91,04	-1,12	0,01
Інші операційні витрати	62400,76	45008,74	27404,32	34864,28	-27536,48	0,44
Частка логістичних витрат у складі інших операційних витрат, %	4,13	3,89	3,72	3,78	-0,35	0,09
Разом витрат	337667,62	218709,46	234927,38	257498,42	-80169,20	0,24

шляхом їх виділення за відповідними статтями витрат: загальнопромислові витрати, адміністративні витрати, витрати на збут (табл. 6).

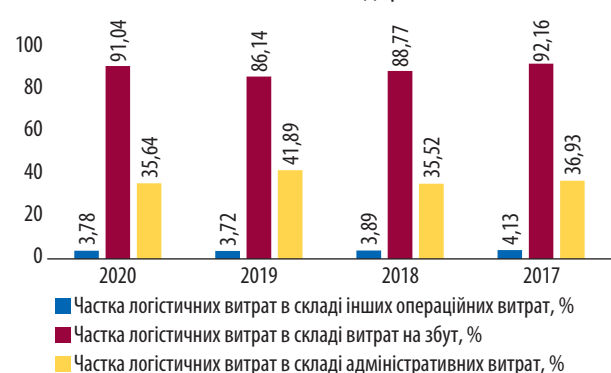
Наведемо відносні показники на рис. 2.

Аналіз показав, що найбільшу питому вагу за часткою у структурі логістичних витрат становлять витрати на збут. У 2020 р. 41% усіх витрат на збут віднесено до ряду логістичних. Така велика частка безпосередньо пов'язана зі сферою діяльності підприємства. Найменша частка логістичних витрат припадає на інші операційні витрати центру. Як свідчать результати розрахунку, центр демонструє позитивні зрушення у структурі та обсягах логістичних витрат, водночас потребує перегляду загальної стратегії політики збуту.

Оцінюючи ефективність логістичної сфери центру, варто відзначити, що проведено оптимізацію більшості приміщень та відділень, що дозволяє ефективніше використовувати людські ресурси для надання медичних послуг та витратити менше коштів на комунальні послуги за рахунок відремонтованих приміщень, в яких реалізовано технології енергоефективності, що покращило загальну інфраструктуру лікарні. Під час проведення ремонтних робіт забезпечено безбар'єрний доступ до всіх приміщень, а також обладнано санітарні кімнати відповідно до вимог пацієнтів з особливими потребами.

Забезпечення лабораторії напівавтоматичним та автоматичним лабораторним обладнанням дозволило суттєво збільшити кількість досліджень та підвищити їх якість без збільшення чисельності медичного персоналу. Оснащення діагностичних підрозділів сучасним діагностичним обладнанням дозволило не лише розширити спектр якісних медичних послуг, але й збільшило потік пацієнтів, які мають потребу в діагностичних послугах гарантованої якості.

На забезпечення якості медичних послуг позитивно впливає оснащення сучасним обладнанням стерилізаційного та дезінфекційного підрозділів, що вивільнило пер-

**Рисунок 2** Динаміка обсягів та структури показників логістичних витрат КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр» за період 2017–2020 рр., % (складено авторами на основі звітності підприємства)

сонал від приготування дезрозчинів та підвищило якість стерилізаційної обробки та стерилізації інструментарію.

Враховуючи, що високий рівень укомплектованості центру середнім медичним персоналом дозволяє проводити подальші заходи щодо покращення роботи лікарні, і це є особливо затребуваним при необхідності надання невідкладної допомоги та швидкого виконання базових завдань, з метою підвищення загальної ефективності логістичної політики медичного закладу варто оцінити можливість оптимізації його логістичної діяльності за рахунок:

- удосконалення всіх потокових процесів закладу;
- змін у технології процесу перевезень, ефективності використання транспортних засобів, об'єктів транспортної інфраструктури, інформаційних технологій, зокрема програмного забезпечення.

Впровадження логістичних підходів допоможе підвищити рівень організації роботи медичних закладів, культури обслуговування хворих та, зрештою, розв'язати проблему самофінансування й матеріально-технічного забезпечення всієї галузі завдяки налагодженню їх рентабельної роботи.

## Висновки

У дослідженні проаналізовано економічний стан КНП «Київський міський консультативно-діагностичний центр», а саме на основі звітності підприємства оцінено абсолютні і відносні показники його економічної діяльності в динаміці. У процесі аналізу встановлено, що за період, що аналізується, підприємство збільшило чистий дохід та фінансовий результат від операційної діяльності. Зростання фондів є позитивним фактором у розвитку центру. Однак слід зазначити, що у 2018 р. оборотність основних засобів була вищою, ніж у 2020 р. Ефективність використання оборотних коштів підприємства, як показав аналіз, є на достатньо високому рівні, водночас потребують оптимізації ділова активність підприємства та ліквідність. Оцінка ефективності логістичної діяльності центру показала позитивні зрушення у структурі та обсягах логістичних витрат, водночас потребує перегляду загальна стратегія організації логістичної діяльності закладу з метою пошуку напрямків оптимізації структури логістичних витрат.

Таким чином, проведене дослідження довело, що медична сфера потребує постійного вдосконалення як на окремих підприємствах медичної галузі, так і в системі в цілому. Логістика в медицині потребує належної організації всіх процесів, при цьому прагнення до постійного вдосконалення є передумовою безперебійного постачання ліків і медичних виробів, економічності та, як наслідок, якісної роботи галузі. Ефективність медичної системи загалом тісно пов'язана із впровадженням та розвитком інноваційних технологій та ефективним управлінням логістичною сферою кожного окремого медичного закладу.

## Список використаної літератури

1. Dembińska-Cyran I. (2005) Internal and external supply chain of hospital.
2. Коломоєць А. (2020) Модель механізму логістики в медичному закладі. Традиційні та інноваційні підходи до наукових досліджень, Т. 2, Луцьк.
3. Котис Н., Ціщик Р. (2019) Аналіз доцільності запровадження логістичного менеджменту в діяльність закладів охорони здоров'я. Економіка та управління підприємства, 33. market-infr.od.ua/journals/2019/33\_2019\_ukr/28.pdf.
4. Михальчук В., Коломоєць А., Гбур З. (2020) Медико-соціальне обґрунтування логістики в управлінні комунальним неприбутковим підприємством закладу охорони здоров'я. Вісн. соц. гіг. та організ. охор. зд. України, 1(83).
5. Сайников Е.В. (2010) Новые подходы к организации обеспечения медицинским имуществом на региональном уровне. www.farosplus.ru/index.htm?mt/mt\_4\_10/nov\_podhody.htm.

### Відомості про авторів:

Коломоєць Андрій Володимирович — кандидат медичних наук, директор ТОВ «Медсервісгруп», Київ, Україна.

Михальчук Василь Миколайович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри управління охороною здоров'я та публічного адміністрування Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заслужений працівник охорони здоров'я України, Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Михальчук Василь Миколайович  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: shepit@ukr.net

6. Ціщик Р.В. (2019) Аналіз застосування інноваційних логістичних підходів до діяльності медичних установ. Приазовський економічний вісник, 4(15).

## Analysis of the financial condition and evaluation of the efficiency of logistics in MNPE «Kyiv City Consulting and Diagnostic Center»

A.V. Kolomojets<sup>1</sup>, V.M. Mykhalchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LLC «Medservicegroup», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The importance of the use of effective areas of logistics management by the medical institution is substantiated. Peculiarities of application of logistic approach in management of flow processes of medical institution are determined. The views of domestic and foreign scientists on the term «medical logistics» and areas of optimization of logistics costs in the medical field are studied. It has been found that in the field of health care there are several types of flows (patients, information, finance, material and technical resources), which form a single multi-component flow. It is emphasized that medical logistics is an important component of social security and quality of life, and efficient supply, storage, information and financial flows are an integral part of the successful operation of a medical institution. In particular, the work of scientists notes that in practice, when providing medical institutions with resources for the implementation of medical and diagnostic processes, there are several problems associated with the lack of necessary organizational technologies. An analysis of the financial activities of the MNPE «Kyiv City Consulting and Diagnostic Center» and an assessment of the effectiveness of logistics processes management in this institution was performed. It is noted that there is a steady trend to increase almost all important indicators of economic activity of the enterprise, which indicates an increase in profitability and efficiency of the center. Assessing the level of logistics activities of the center, in particular, it was noted that the hospital has optimized most of the premises and departments, which allows more efficient use of human resources for medical services and spend less money on utilities. Recommendations on optimization of transport technologies, efficiency of use of vehicles, objects of logistics infrastructure, information technologies, in particular software, were provided, which will increase communication and logistical accessibility of medical institution, which is especially important in case of emergency care and basic tasks.

**Key words:** health care institution, municipal non-profit enterprise, financial condition, structure of logistics costs, productivity of the logistics department, efficiency of activity.

### Information about the authors:

Kolomojets Andriy V. — Candidate of Medical Sciences, Director of LLC «Med-servicegroup», Kyiv, Ukraine.

Mykhalchuk Vasyly M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Health Care Management and Public Administration of the Shupyk National University of Health of Ukraine, Honored Worker of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Vasyly Mykhalchuk  
04112, Kyiv, Dorogozhytska str., 9  
E-mail: shepit@ukr.net

Надійшло до редакції/Received: 30.04.2022

Прийнято до друку/Accepted: 02.06.2022





# Концептуальна функціонально-організаційна модель системи взаємодії закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу

**М.П. Стовбан**

КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Івано-Франківськ, Україна

**Анотація.** У статті обґрунтовано концептуальну функціонально-організаційну модель системи взаємодії закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу. Важливими компонентами проведення соціальної політики та соціально-економічної системи держави є сфера охорони здоров'я, результати діяльності якої впливають на всі галузі національної економіки, визначають розвиток соціальної структури та якість життя населення. Вітчизняна сфера охорони здоров'я знаходиться в умовах постійних трансформаційних змін. Зокрема, в результаті проведення першого етапу реформування медичної галузі було сформовано госпітальні округи. Доведено, що госпітальний округ — це функціональне поєднання закладів охорони здоров'я, розташованих на певній території, що надають вторинну (спеціалізовану) та екстрену медичну допомогу населенню такої території. Визначено, що до складу госпітального округу мають входити заклади вторинної медичної допомоги, основним з яких виступає багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування. Головною метою спроможної мережі госпітального округу є надання якісної, комплексної, безперервної медичної допомоги, що орієнтована на пацієнта, враховує соціально-демографічні характеристики та особливості розселення населення на певній території. Доведено, що в сучасних умовах ефективна взаємодія закладів охорони здоров'я має ґрунтуватися на використанні нових моделей управління; підвищенні якості медичних послуг; вдосконаленні форм планування та організації діяльності закладів охорони здоров'я; дотриманні міжнародних стандартів якості надання медичних послуг.

**Ключові слова:** заклад охорони здоров'я, госпітальний округ, реформування, медична послуга.

## Визначення проблеми

Протягом багатьох років різні країни у Європі намагаються вирішити питання, як найкращим чином побудувати та пристосувати системи охорони здоров'я для забезпечення реального та стійкого покращення стану здоров'я населення. Сьогодні все більш пріоритетною стає думка про те, що ключове значення для поліпшення показників здоров'я має вдосконалення системи охорони здоров'я.

На даний час на систему охорони здоров'я покладемо відповідальність за стан здоров'я громадян, що саме по собі важко виконати одній галузі будь-якої держави. При цьому охорона здоров'я обмежена в можливостях правового та іншого впливу на діяльність структур суспільства, пов'язану зі впливом на здоров'я населення. Більшість правових механізмів у галузі охорони здоров'я фактично не працюють, а нормативно-правові положення мають декларативний характер. Однак здоров'я людини та система охорони здоров'я є важливими компонентами соціально-економічної системи країни, впливають на результати діяльності всіх галузей національної економіки та в більшості визначають демографічну ситуацію, розвиток соціальної структури, якість життя населення, та при цьому самі зумовлені вищезазначеними чинниками.

Якісні медичні послуги в сучасних умовах є пріоритетною ціллю діяльності системи охорони здоров'я, виступаючи при цьому базовим індикатором її функціонування. У багатьох країнах світу впроваджують концепції розвитку та реформування системи охорони здоров'я, які стають

підґрунтям для розробки національної політики в цій галузі, що сприятиме наданню медичних послуг населенню на високому рівні.

Ефективним напрямом оптимізації мережі лікувальних закладів є створення єдиного медичного простору, що ґрунтується на інтеграції медичних закладів, які знаходяться у власності різних об'єднаних територіальних громад.

Протягом останніх років в Україні відбувається реформа системи охорони здоров'я, що включає три основні етапи. У результаті впровадження 1-го етапу сформовано нову систему діяльності медичних закладів, зокрема систему госпітальних округів. На даний час особливого значення та актуальності набувають питання, що стосуються системи побудови ефективної взаємодії лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я в межах госпітального округу.

## Аналіз останніх досліджень і публікацій

Проблемним питанням формування та функціонування госпітальних округів в Україні присвячено праці вітчизняних вчених, зокрема Л.С. Бабінець, В.Г. Богайчук, І.В. Булах, В.М. Дорош, О.Р. Західної, Л.М. Матюк, Ю.І. Мидлик, М.М. Мамчин, М.П. Стовбан, О.О. Ткач та ін. Проте, враховуючи думки зазначених авторів, доводиться констатувати, що в Україні в сучасних умовах децентралізації залишається значна кількість невирішених проблем сто-

совно розвитку госпітальних округів, які створені для покращення організації надання спеціалізованих медичних послуг та наближення їх до населення територіальних громад.

Мета статті: обґрунтування концептуальної функціонально-організаційної моделі системи взаємодії закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу.

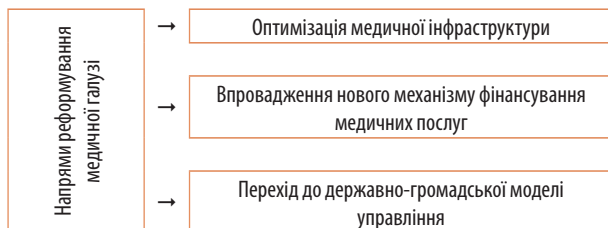
## Виклад основного матеріалу

Публікація доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2000 р. «Система охорони здоров'я: вдосконалення діяльності» стимулювала тих, хто розробляє політику, ще раз поглянути на побудову своїх національних систем охорони здоров'я. Прогрес у науці, технологіях та фармакології різко підвищує можливості медичної галузі щодо покращення здоров'я населення [7]. На жаль, у багатьох країнах цей потенціал все ще залишається нереалізованим. Системи охорони здоров'я часто не можуть забезпечити ефективного лікування та не задовольняють очікування населення.

Заклад охорони здоров'я відіграє центральну роль у наданні медичної допомоги та має пристосовуватися до змін у складі населення, технічного прогресу та нових суспільних очікувань. Тому існує необхідність встановити взаємозв'язок між різними частинами системи охорони здоров'я в рамках структурної взаємодії, побудованої на співпраці закладів охорони здоров'я.

У 2016 р. в Україні схвалено Концепцію реформи фінансування системи охорони здоров'я, відповідно до якої реформування медичної галузі відбувається за визначеними напрямками (рис. 1).

**Рисунок 1** Напрями реформування медичної галузі в Україні [4]



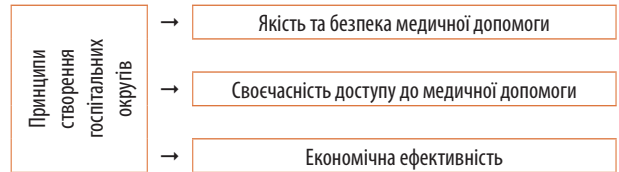
Один із важливих напрямів стратегії медичного реформування в Європі полягав у наданні інтегрованих та економічно ефективних послуг, які інтегруються на всіх ланках медичної допомоги. Під інтеграцією потрібно розуміти таку концепцію економіки та оперативного менеджменту, при якій усі частини системи надання медичної допомоги мають загальну мету та інтереси.

В Україні інтеграція медичної допомоги відбулася шляхом створення госпітальних округів, що впливає на вирішення найбільш актуальних проблем медичної галузі та покращення надання медичних послуг населенню. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 р. № 1074 «Деякі питання створення госпітальних округів» спроможна мережа госпітального округу — це сукупність закладів охорони здоров'я, що здійснюють господарську діяльність з медичної практики та мають функціональні потужності, які здатні забезпечувати надання якісної, комплексної, безперервної та орієнтованої на пацієнта медичної допомоги відповідно до соціально-демографічних характеристик населення, особливостей його розселення на відповідній території [1].

Госпітальний округ є інструментом співпраці територіальних громад з питань схвалення рішень, які стосуються закладів вторинної медичної допомоги на рівні міста, району та об'єднаної територіальної громади.

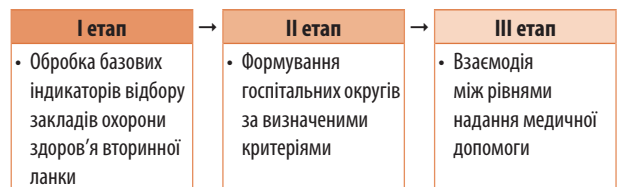
Створення госпітальних округів ґрунтується на поєднанні певних принципів (рис. 2).

**Рисунок 2** Принципи створення госпітальних округів [1]



В Україні процес формування госпітальних округів проходить три ключові етапи (рис. 3).

**Рисунок 3** Процес формування госпітальних округів в Україні [1]



Формування госпітальних округів має здійснюватися з врахуванням:

- показників завантаженості лікувальних закладів, що відповідають потрібному рівню якості та безпеки медицини;
- демографічних показників, найпоширеніших захворювань, фактичних тенденцій та прогнозних розрахунків міграційних пересувань;
- розрахунків маршрутів пацієнтів до лікувально-профілактичних закладів;
- інституційної спроможності управління, що спрямоване на ефективне використання медичних ресурсів [1].

Метою створення госпітальних округів є організація мережі закладів охорони здоров'я на певній території, що забезпечить [1]:

- реалізацію державної політики у сфері охорони здоров'я;
- систематичну взаємодію між учасниками госпітального округу, а також із надавачами інших видів медичної допомоги (первинної, третинної (високоспеціалізованої), паліативної допомоги та медичної реабілітації), фармацевтичних послуг;
- поступове формування спроможної мережі надавачів медичних послуг для гарантованого своєчасного доступу населення до послуг вторинної (спеціалізованої) та екстреної медичної допомоги належної якості;
- ефективне використання ресурсів системи охорони здоров'я та інвестицій для розвитку спроможної мережі надавачів медичних послуг;
- транспортну доступність до закладів охорони здоров'я, що забезпечують надання вторинної (спеціалізованої) та екстреної медичної допомоги;
- модернізацію системи надання вторинної (спеціалізованої) та екстреної медичної допомоги [6].

Учасниками госпітального округу є ради міст, районів та ради об'єднаних територіальних громад, що наділені повноваженнями щодо управління комунальними та дер-

жавними закладами охорони здоров'я, керівники приватних медичних закладів, що надають екстрену та вторинну медичну допомогу в межах регіону [1].

Основа мета створення госпітальних округів полягає у наближенні до людей якісних спеціалізованих медичних послуг (кардіохірургії, нейрохірургії, діалізу тощо). Отже, населення громад тепер може отримувати допомогу в багатoproфільних лікарнях інтенсивного лікування, а не, як раніше, лише в обласному центрі.

З метою розробки рекомендацій, визначення проблем та організації функціонування закладів охорони здоров'я в госпітальному окрузі створюється Госпітальна рада [1].

Госпітальна рада — це дорадчий орган, членами якого є представники громад.

Одними з першочергових завдань Госпітальної ради є:

- формування планів розвитку діяльності госпітального округу терміном до 5 років;
- визначення перспектив розвитку окремих закладів охорони здоров'я, можливостей їх реорганізації та перепрофілювання;
- моніторинг запланованих заходів та їх аналітична фінансова оцінка [6].

До складу госпітального округу повинні входити заклади вторинної медичної допомоги, основним з яких

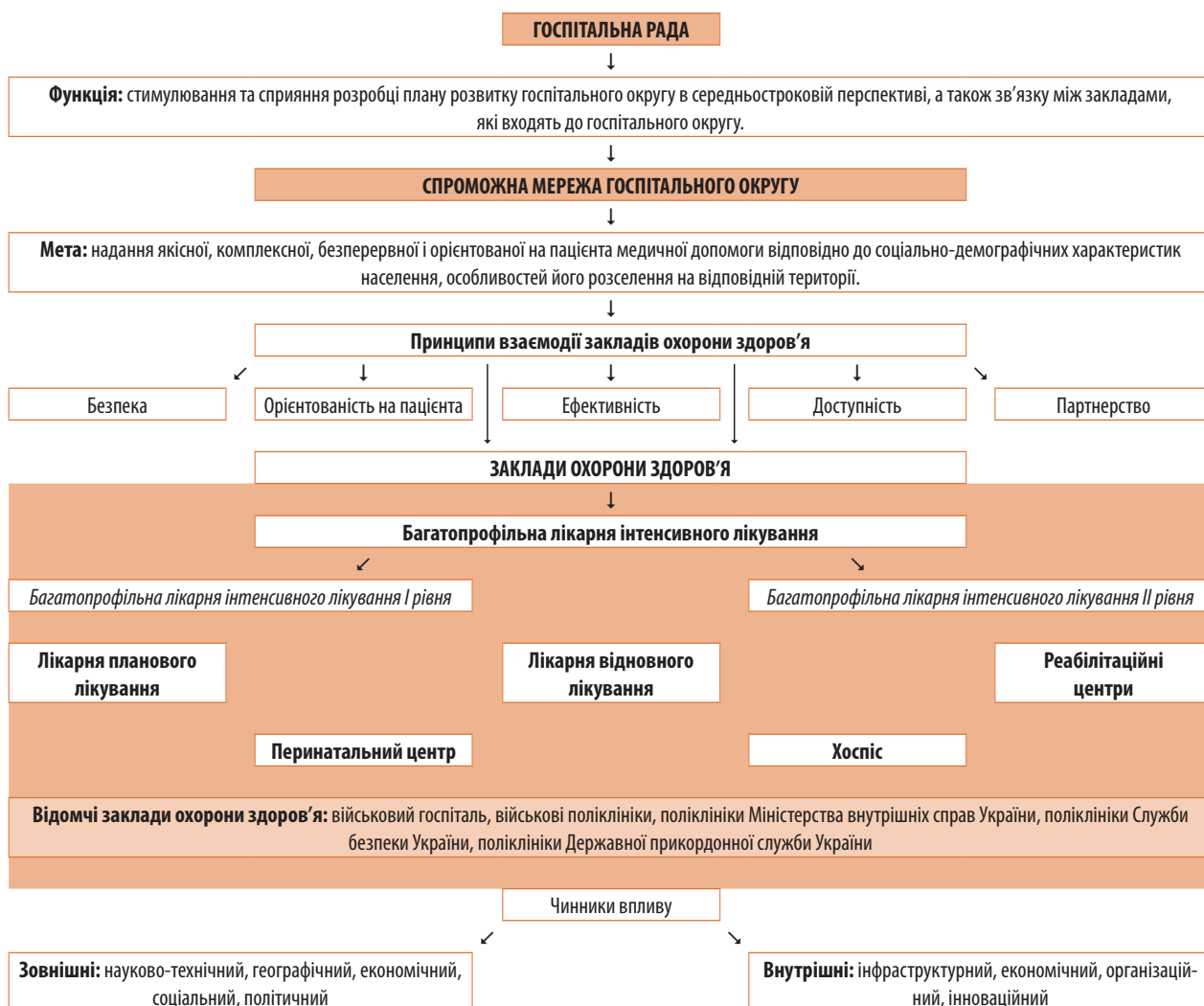
виступає багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування, що створюється з метою надання медичної допомоги вторинного рівня у стаціонарних умовах (цілодобовий та денний тип, амбулаторний прийом), коли пацієнт перебуває в загостреній фазі хвороби та потребує інтенсивного догляду і лікування.

На даний час головним критерієм ефективної взаємодії системи закладів охорони здоров'я в госпітальному окрузі є створення такої мережі закладів охорони здоров'я, що забезпечуватиме:

- гарантоване і своєчасне надання населенню якісної вторинної спеціалізованої медичної допомоги;
- доцільне використання бюджетних ресурсів.

Розроблена концептуальна функціонально-організаційна модель взаємодії закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу (рис. 4), центральним елементом якої є заклади охорони здоров'я, що надають медичну допомогу хворим, стратегічною метою є надання якісної, комплексної, безперервної і орієнтованої на пацієнта медичної допомоги відповідно до соціально-демографічних характеристик населення, особливостей його розселення на відповідній території, а основними принципами є безпека; орієнтованість на пацієнта; ефективність; доступність та партнерство.

**Рисунок 4** Схема структури функціонально-організаційної моделі взаємодії закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу (власна розробка)

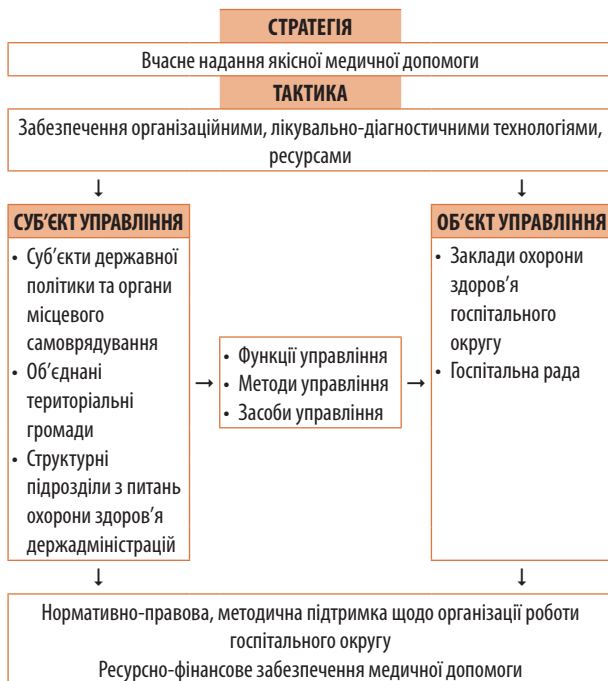




Удосконалення організації роботи та взаємодії закладів охорони здоров'я має відбуватися в частині забезпечення нормативно-правової бази, їх діяльності, кадрового потенціалу та безперервного підвищення професійного рівня медичного персоналу щодо надання медичної допомоги населенню окремої території.

Ефективна реалізація концептуальної функціонально-організаційної моделі взаємодії закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу дасть змогу вдосконалити державне управління системою охорони здоров'я в частині надання медичної допомоги в госпітальних округах, отримати очікувані позитивні результати в роботі закладів вторинної ланки, підвищити якість життя населення, зменшити розрив у стані здоров'я різних соціально-економічних груп та в цілому поліпшити стан здоров'я населення України [5]. Структура взаємодії основних елементів управління в госпітальному окрузі (рис. 5) як форма організації медичної допомоги населенню окремої території функціонально об'єднує елементи системи медичних послуг, що дає змогу виконати головну функцію — задоволення потреб населення у високоякісних медичних послугах.

**Рисунок 5** Взаємодія основних елементів управління в межах одного госпітального округу (власна розробка)



Управління лікувально-діагностичним процесом здійснюється за допомогою процесів, які спрямовані на задоволення потреб пацієнтів і планування структурної ефективності діяльності моделі взаємодії закладів охорони здоров'я на базі:

- стандартизації медичних послуг;
- обліку витрачених фінансових ресурсів на стаціонарні та амбулаторно-поліклінічні види медичних послуг з виділенням зон неефективності використання;
- корекції об'ємних показників медичної допомоги;
- моніторингу показників ефективності матеріальних, фінансових і трудових ресурсів та створення механізмів поточного планування й оцінки показників діяльності [2].

Процес оцінки діяльності системи охорони здоров'я є необхідним та обов'язковим компонентом стратегічного управління, що спрямовано на зміцнення системи охорони здоров'я шляхом виявлення проблем, розробки програмних рішень, об'єднання зусиль зацікавлених сторін, а також підвищення прозорості та підзвітності.

Основними напрямками вдосконалення надання медичних послуг у госпітальному окрузі можна відзначити:

- оптимізацію системи взаємодії закладів охорони здоров'я, що функціонують у межах госпітального округу;
- підвищення рівня кваліфікації лікарського та середнього медичного персоналу закладів охорони здоров'я;
- забезпечення сталого фінансового розвитку медичних закладів та впровадження сучасних ефективних методів фінансового менеджменту [3];
- підвищення рівня інформаційної підтримки процесів управління в госпітальному окрузі;
- моніторинг та оцінку діяльності закладів охорони здоров'я.

## Висновки

Повноцінне збереження та укріплення здоров'я можливо тільки при співпадині інтересів та цілей як суспільства, так і держави. Сьогодні здоров'я слід розглядати як соціально значимий феномен, за рівнем та станом якого визначають ступінь розвитку та добробуту суспільства. Тому провідною стратегічною метою політики охорони здоров'я є охорона та постійне покращення здоров'я кожного громадянина України. Головним завданням системи охорони здоров'я є надання кваліфікованої медичної допомоги, доступної громадянам країни.

Реформа медичної галузі в Україні зумовлена тим, що колишня система охорони здоров'я та надання медичних послуг були неефективними, це відбувалося, зокрема, через недостатній рівень фінансування, застаріле обладнання та недостатню укомплектованість медичного персоналу. Заходи реформи були спрямовані на створення ефективної мережі медичних закладів із надання медичної допомоги. Так, у результаті впровадження першого етапу медичної реформи створено госпітальні округи з врахуванням таких моментів, як фінансова підтримка, забезпеченість та ступінь розвитку закладів охорони здоров'я, територіальне розташування, густота населення.

Ефективна стратегія взаємодії та розвитку закладів охорони здоров'я в межах одного госпітального округу має відповідати вимогам загальнонаціональної стратегії розвитку медичної сфери, що визначає основні вектори та напрями розвитку ресурсного потенціалу медичної галузі, а також стратегіям розвитку системи охорони здоров'я на регіональному та муніципальному рівнях, які враховують інфраструктурні й ресурсні можливості того чи іншого регіону та орієнтовані на специфічні потреби населення в медичному обслуговуванні.

## Список використаної літератури

1. Деякі питання створення госпітальних округів. Постанова КМУ від 27.11.2019 р. № 1074. zakon.rada.gov.ua/laws/show/1074-2019-%D0%BF#Text.
2. Західна О.Р., Мидлик Ю.І. (2017) Медична реформа в умовах децентралізації влади в Україні. Молодий вчений, 11: 1155–1158.
3. Мамчин М.М. (2018) Організація служби управління госпітальною допомогою. Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Логістика. № 892: 149–159.



4. Про схвалення Концепції реформи фінансування системи охорони здоров'я. Розпорядження КМУ від 30.11.2016 р. № 1013-р. zakon.rada.gov.ua/laws/show/1013-2016-%D1%80#Text.
5. Рошчін Г.Г., Мазуренко О.В., Дорош В.М. та ін. (2019) Реформування системи екстреної медичної допомоги постраждалим на ранньому госпітальному етапі. *Клінічна хірургія*, 86(5): 72–78.
6. Стівбан М.П., Стівбан І.В. (2020) Основні характеристики системи взаємодії медичних закладів в межах одного госпітального округу. *Science Review*, 3(30): 11–18.
7. Sidor-Rządowska M. (2018) Zarządzanie zasobami ludzkimi w szpitalach publicznych — problemy i wyzwania. *Kolegium Zarządzania i Finansów*, 167: 127–141.

## Conceptual functional and organizational model of the system of interaction of health care institutions within one hospital district

**M.P. Stovban**

Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Abstract.** The article substantiates the conceptual functional and organizational model of the system of interaction of health

care institutions within one hospital district. Important components of the social policy and socio-economic system of the state are the health care sector, the results of which affect all sectors of the national economy, determine the development of social structure and quality of life. The domestic healthcare sector is in a state of constant transformational change. In particular, as a result of the first stage of reforming the medical sector, hospital districts were formed. It has been proven that a hospital district is a functional combination of health care facilities located in a certain area that provide secondary (specialized) and emergency medical care to the population of such an area. It is determined that the hospital district should include secondary medical care institutions, the main of which is a multidisciplinary intensive care hospital. The main goal of the hospital district's capable network is to provide high-quality, comprehensive, continuous patient-centered care, taking into account socio-demographic characteristics and peculiarities of population settlement in a given area. It is proved that in modern conditions the effective interaction of health care institutions should be based on the use of new management models; improving the quality of medical services; improving the forms of planning and organization of health care facilities; compliance with international standards of quality of medical services.

**Key words:** health care facility, hospital district, reform, medical service.

### Відомості про автора:

Стівбан Микола Петрович — кандидат медичних наук, доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб, генеральний директор КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Івано-Франківськ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Стівбан Микола Петрович  
76007, Івано-Франківськ, вул. Гетьмана Сагайдачного, 66  
E-mail: nstovban@gmail.com

### Information about the author:

Stovban Mykola P. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Tuberculosis and Pulmonology with a course of occupational diseases, General Director of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

### Address for correspondence:

Mykola Stovban  
76007, Ivano-Frankivsk, Hetman Sagaidachny str., 66  
E-mail: nstovban@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 28.04.2022

Прийнято до друку/Accepted: 06.06.2022

# Вплив внутрішньоматкового введення моноклеарних клітин периферичної крові на частоту імплантації ембріонів у пацієнток із численними невдалими спробами естракорпорального запліднення

О.М. Феськов<sup>1</sup>, Є.С. Жилкова<sup>1</sup>, Г.В. Нестерук<sup>1</sup>, О.М. Зозуліна<sup>2</sup>, О.В. Блажко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центр репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.», Харків, Україна

<sup>2</sup>Центр репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.» (київська філія), Київ, Україна

**Анотація.** Досліджено вплив внутрішньоматкового введення свіжоізольованих моноклеарних клітин периферичної крові на частоту імплантації та настання клінічної вагітності у свіжих циклах та кріопроколах у пацієнток із численними невдалими спробами естракорпорального запліднення. Частота настання клінічної вагітності була статистично значуще вищою при проведенні кріопроколу у жінок віком старше 39 років після введення моноклеарних клітин периферичної крові ( $p < 0,001$ ). Отримані результати підтверджують значну роль імунної системи в процесах імплантації ембріонів і розвитку вагітності на ранніх термінах, зокрема вплив імунної системи на «вікно імплантації». Доведено перспективність методу внутрішньоматкового введення моноклеарних клітин периферичної крові з метою підвищення частоти імплантації серед пацієнток старшої вікової групи з  $\geq 2$  невдалими спробами естракорпорального запліднення.

**Ключові слова:** естракорпоральне запліднення, частота імплантації, моноклеарні клітини периферичної крові, клінічна вагітність.

## Вступ

Проблема ненастання або невиношування вагітності за умови переносу до порожнини матки пацієнток ембріонів високої морфологічної якості при лікуванні безпліддя методом естракорпорального запліднення (ЕКЗ) є актуальною у сучасному акушерстві [1, 2]. Для успішної імплантації ембріона необхідне узгодження в часі готовності ендометрію до імплантації з розвитком ембріона (так зване вікно імплантації). Принципову роль у підготовці слизової оболонки матки до імплантації відіграє прогестерон. Встановлено, що для циклів індукованої овуляції досить часто характерне асинхронне щодо овуляції дозрівання ендометріальних залоз та строми [3, 4]. Своєчасне дозрівання ендометрію при контрольованій стимуляції овуляції з наступним перенесенням ембріонів при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій виявлено у  $< 50\%$  пацієнток [5]. За результатами низки досліджень встановлено, що у лімфоцитах периферичної крові в нормі наявні рецептори прогестерону. За відсутності вагітності кількість лімфоцитів, що містять рецептори прогестерону, є порівняно невеликою. Однак вона збільшується у разі настання вагітності. Кількість цих клітин зростає пропорційно до терміну вагітності. Ймовірно, таке збільшення кількості рецепторів прогестерону може бути спричинене ембріоном, який виступає в ролі аллоантигена, що стимулює лімфоцити крові [6–8]. З'являється все більше даних на користь того, що імунотулювальна дія гормонів має важливе значення для підтримання нормальної функції ендометрію [9]. Важливим фактором успішної імплантації є стан імунної системи, рівень рецеп-

торів прогестерону в імунотулювальних клітинах та їх функціональна активність [10].

Мета: дослідити вплив внутрішньоматкового введення свіжоізольованих моноклеарних клітин периферичної крові (МКПК) на частоту імплантації та настання клінічної вагітності у свіжих циклах та кріопроколах у пацієнток з  $\geq 2$  невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі.

## Об'єкт та методи дослідження

Збір первинної інформації та лабораторні дослідження проводили в «Клініці професора Феськова О.М.» (Харків). Проведення дослідження схвалено Етичним комітетом ТОВ «Сана-Мед» (Центр репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.») відповідно до протоколу від 11.01.2021 р. № 2. Протягом 2021 р. розглянуто дані 368 пацієнток з нормальним жіночим каріотипом 46, XX з численними невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, яких було поділено на чотири групи:

- 1-ша — 27 пацієнток віком  $38,2 \pm 4,6$  року, яким внутрішньоматково вводили МКПК у рамках проведення програми ЕКЗ з переносом ембріонів у свіжому циклі;
- 2-га — 177 пацієнток віком  $36,1 \pm 5,7$  року, у яких виконано перенос ембріонів у ході кріопроколу із застосуванням МКПК;
- 3-тя — 104 пацієнтки віком  $35,0 \pm 5,4$  року з переносом ембріонів у свіжому циклі при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій;
- 4-та — 60 пацієнток віком  $34,1 \pm 5,7$  року, яким перенесено ембріон у результаті проведення кріопроколу.





Таблиця Частота імплантації у свіжих циклах ЕКЗ та кріопроцедурах із та без введення МКПК

Вид циклу ЕКЗ	Застосовано МКПК			Без МКПК			P
	Кількість пацієнок, n	Частота імплантації, n	Частота імплантації, %	Кількість пацієнок, n	Частота імплантації, n	Частота імплантації, %	
ЕКЗ: свіжий цикл	27	7	25,9	104	31	29,8	p>0,05
Кріопроцедура, загальна група	177	84	47,5	60	31	51,7	p>0,05
Кріопроцедура, вік ≥39 років	51	24	47,0*	18	5	27,7*	p<0,01
Дані статистики	df=1; $\chi^2=7,959$ ; $\chi^2_{\text{крит.}}=6,635$ ; p=0,005						

n — кількість жінок у групі; % — частка; p — рівень значущості.

Внутрішньоматкове введення МКПК не застосовано для пацієнок 3-ї та 4-ї групи.

Створено дві контрольні групи:

- 1-ша — 90 жінок віком  $34,2 \pm 3,7$  року без акушерської патології, яким перенесено ембріон у свіжому циклі ЕКЗ з причин чоловічого фактора безпліддя;
- 2-га — 145 здорових жінок віком  $35,1 \pm 2,3$  року, яким виконано перенос ембріона у рамках кріопроцедури з причин чоловічого фактора безпліддя.

МКПК пацієнткам груп контролю не вводили.

Для контрольованої стимуляції овуляції у свіжому циклі ЕКЗ застосовували довгий протокол з агоністами гонадотропін-рилізінг гормону. У кожному випадку період контрольованої стимуляції овуляції займав не менше 10 днів. На момент трансвагінальної пункції розмір фолікулів у середньому сягав 18 мм. Для підтримки лютеїнової фази застосовано препарати прогестерону. Розмір фолікулів та стан ендометрію пацієнок оцінено за допомогою ультразвукового дослідження. Отримані після трансвагінальної пункції ооцити запліднено методом Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI). Культивування ембріонів до стадії бластоцисти виконано в середовищі GAIN medium Early Stage і GAIN medium Blastocyst (Австрія) за температури  $36,8\text{--}37,0$  °C і вмісту  $\text{CO}_2$  5,5–5,7% [11].

Напередодні проведення кріопроцедур застосовано метод швидкої кріоконсервації ембріонів — вітрифікацію. Кріоконсервацію проведено на 5- або 6-й день культивування, на стадії бластоцисти [12]. Вітрифікацію та розморожування бластоцист виконано відповідно до протоколів Medicult (Італія).

Особливості розвитку ембріонів на 5- та 6-й дні культивування *in vitro* оцінювали на підставі їх морфології: розмір (обсяг порожнини бластоцисти), внутрішня клітинна маса, якість трофодерми, наявність/відсутність природного хетчингу [13].

Для виділення МКПК та їх подальшого культивування кров у пацієнок у свіжому циклі ЕКЗ брали безпосередньо у день трансвагінальної пункції. У рамках кріопроцедури забір крові проводили за 4 дні до переносу ембріона. МКПК виділяли за допомогою центрифугування Ficoll-Huраque. Після центрифугування МКПК відмивали у середовищі Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640), а після відмивання поміщали у середовище для культивування. Складовими для середовища культивування МКПК стали RPMI 1640 (в концентрації не менше 5 МО/мл), Serum Substitute Supplement (Irvine Scientific, США). Виділені МКПК культивували протягом 48 год за температури  $37,0$  °C та за вмісту  $\text{CO}_2$  5,5% [14, 15]. Після 48 год культивування МКПК у пацієнок повторно брали кров. Свіжовиділені МКПК після певної обробки змішували з вирощеними МКПК. Отриману суміш клітин переносили в порожнину матки пацієнтки, використовуючи катетер для внутріш-

ньоматкової інсемінації. Об'єм клітинної культури, що вводили, не перевищував 0,2 мл.

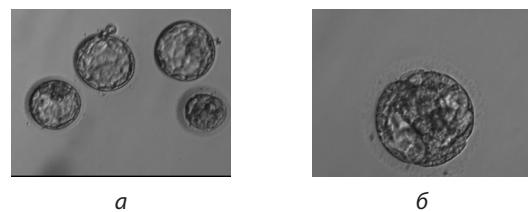
Аналіз каріотипу пацієнок виконано із застосуванням цитогенетичних методів. Культивування лімфоцитів проводили з використанням середовища для культивування RB-MAX Karyotyping (Gibco) протягом 72 год за рівня  $\text{CO}_2$  5,5–6% та температури  $36,9$  °C. Фарбування цитогенетичних препаратів здійснювали за допомогою методів GTG (G-метод) та CBG (C-метод) [16]. Аналіз проведено з використанням Міжнародної цитогенетичної номенклатури (International System for Cytogenetic Nomenclature — ISCN) [17].

Статистичний аналіз даних, які не підпорядковуються закону нормального розподілу, проводили непараметричними методами з використанням критерію  $\chi^2$  [18].

## Результати

При проведенні кріопроцедури загальна частота імплантації статистично не відрізнялася серед пацієнок із внутрішньоматковим введенням МКПК та без застосування зазначеної процедури. Втім виявлено, що частота настання клінічної вагітності є статистично значущо вищою при проведенні кріопроцедури у жінок віком старше 39 років після введення МКПК порівняно з пацієнтками зазначеної старшої вікової групи, у яких не застосовували введення МКПК у порожнину матки напередодні перенесення ембріона ( $df=1$ ;  $\chi^2=7,959$ ;  $\chi^2_{\text{крит.}}=6,635$ ;  $p=0,005$ ). Отримані дані про частоту імплантації ембріонів у розглянутих експериментальних групах наведено в таблиці. У кожному випадку пацієнці виконано перенос однієї бластоцисти високої морфологічної якості. Фото ембріонів людини на стадії бластоцист з різними морфологічними особливостями наведено на рисунку.

Рисunek Особливості морфології бластоцист за класифікацією D.K. Gardner *in vitro*: а) 1АА–5АА, б) 2 СС. Прижиттєве дослідження. Збільшення  $\times 250$



Частота настання вагітності у 1-й контрольній групі у результаті перенесення ембріона у свіжому циклі становила 42,2% (38 вагітностей після проведення 90 переносів). Отримана у 1-й контрольній групі частота імплантації є статистично вищою, ніж серед пацієнок 1-ї групи, яким вводили МКПК у порожнину матки у свіжому циклі ( $df=1$ ;  $\chi^2=5,916$ ;  $\chi^2_{\text{крит.}}=3,841$ ;  $p=0,016$ ).

У 2-й контрольній групі вагітність настала у 53,8% жінок (78 вагітностей після 145 перенесень ембріонів у рамках кріопротоколів). Не виявлено значущої різниці у частоті імплантації між жінками 2-ї контрольної групи та пацієнтками з численними спробами ЕКЗ при виконанні кріопротоколу, як із, так і без введення МКПК у порожнину матки до перенесення ембріонів. Встановлено, що частота настання вагітності у пацієнток віком  $\geq 39$  років після введення МКПК статистично не відрізняється від результатів 2-ї контрольної групи (47,0 та 53,8% відповідно;  $p > 0,05$ ). З іншого боку, частота імплантації серед пацієнток старшої вікової групи без застосування МКПК у рамках кріопротоколу є статистично нижчою у порівнянні з 2-ю групою контролю ( $df=1$ ;  $\chi^2=14,107$ ;  $\chi^2_{\text{крит.}}=6,635$ ;  $p < 0,001$ ).

## Обговорення

Одним із факторів повторних невдач імплантації ембріонів високої морфологічної якості у рамках проведення програм ЕКЗ є імунологічні зміни [19]. Це дослідження показало, що внутрішньоматкове введення МКПК до етапу перенесення ембріона при лікуванні жінок з безпліддям методами допоміжних репродуктивних технологій підвищує частоту настання вагітності серед пацієнток віком старше 39 років із численними невдалими спробами ЕКЗ. Отримані у цій роботі результати підтверджують значну роль імунної системи в процесах імплантації ембріонів і розвитку вагітності на ранніх термінах, зокрема вплив імунної системи на «вікно імплантації» [20]. Однак точний механізм того, як ці процеси імунологічно регулюються, досі невідомий, тому подальші дослідження мають бути проведені для вивчення цього процесу.

## Висновок

Доведено позитивний вплив внутрішньоматкового застосування МКПК на частоту імплантації ембріонів у кріопроколах у пацієнток із численними невдалими спробами ЕКЗ. Частота імплантації серед жінок віком від 39 років у кріопроколах є значно вищою за умови введення МКПК до моменту перенесення ембріонів ( $p < 0,001$ ). Показано перспективність методу внутрішньоматкового введення МКПК з метою формування повноцінного «вікна імплантації» серед пацієнток старшої вікової групи з повторними невдалими спробами ЕКЗ.

## Список використаної літератури

- Sharon-Weiner M., Gluska H., Farlandasky-Gershenabel S. et al. (2020) Conception after early IVF pregnancy loss: should we wait? *Reproductive BioMedicine Online*, 42 (2): 413–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.10.019>
- Robinson G.E. (2014) Pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 28:169–178. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.012>
- Khalil A., Syngelaki A., Maiz N. et al. (2013) Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 42:634–643. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.12494>
- Schumacher A., Zenclussen A. (2019) Human Chorionic Gonadotropin-Mediated Immune Responses That Facilitate Embryo Implantation and Placentation. *Front. Immunol.*, 10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02896>
- Csabai T., Pallinger E., Kovacs A.F. et al. (2020) Altered Immune Response and Implantation Failure in Progesterone-Induced Blocking Factor-Deficient Mice. *Front. Immunol.*, 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00349>
- Robertson S.A., Care A.S., Moldenhauer L. (2018) Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J. Clin. Invest.*, 128(10): 4224–4235. DOI: [10.1172/JCI122182](https://doi.org/10.1172/JCI122182)
- Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S. (2011) Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*, DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x>
- Griffith O.W., Chavan A.R., Protopapas S. et al. (2017) Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *PNAS*, 114 (32): E6566–E6575. DOI: <https://orcid.org/0000-0001-9703-7800>
- Парницька О.І. (2013) Порушення формування «вікна імплантації» у пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія. *Патологія*, 3: 5–12. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.3.22349>
- Bellver J., Simon C. (2018) Implantation failure of endometrial origin: what is new? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 30: 229–236. DOI: [10.1097/gco.0000000000000468](https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000468)
- Lambalk C.B., Banga F.R., Huirne J.A. et al. (2017) GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*, 23: 560–579. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx017>
- Rienzi L., Gracia C., Maggiulli R. et al. (2017) Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human Reproduction Update*, 23 (2): 139–155. DOI: [10.1093/humupd/dmw038](https://doi.org/10.1093/humupd/dmw038)
- Hardarson T., Van Landuyt L., Jones G. (2012) The blastocyst. *Human Reproduction*, 27 (1): i72–i91. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/des230>
- Lan K., Verma S.C., Murakami M. et al. (2007) Isolation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs). *Curr. Protoc. Microbiol.*, 6: A.4C.1–A.4C.9. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mca04cs6>
- Feskov O., Zhylykova Ye., Feskova A. et al. (2020) Intrauterine administration of peripheral mononuclear cells and platelet-rich plasma in poor endometrium patients with repeated implantation failures. In: Abstracts of the 2-nd IVF-worldwide online Congress in Reproductive Medicine, September 12–13, p. 15.
- Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. (2003) Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: методичні рекомендації. Київ, 25 с.
- Shaffer K.G., Slovak M.L., Campbell L.J. (2009) ISCN 2009. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger, 138 p.
- Атраментова Л.О., Утевська О.М. (2007) Статистичні методи в біології: підруч. для студ. біол. спец. вищих навч. закладів. Харків, 286 с.
- Vomstein K., Voss P., Molnar K. et al. (2020) Two of a kind? Immunological and clinical risk factors differ between recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *J. Reprod. Immunol.*, 141: 103166. DOI: [10.1016/j.jri.2020.103166](https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103166)
- Huang J., Qin H., Yang Y. et al. (2017) A comparison of transcriptomic profiles in endometrium during window of implantation between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproduction*, 153(6): 749–758. DOI: [10.1530/REP-16-0574](https://doi.org/10.1530/REP-16-0574)

## The effect of intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells on the frequency of embryo implantation in patients with numerous unsuccessful *in vitro* fertilisation attempts

O.M. Feskov<sup>1</sup>, Ye.S. Zhylykova<sup>1</sup>, H.V. Nesteruk<sup>1</sup>, O.M. Zozulina<sup>2</sup>, O.V. Blazhko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre of Human Reproduction «Clinic of Professor Feskov O.M.», Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Centre of Human Reproduction «Clinic of Professor Feskov O.M.» (Kyiv branch), Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The effect of intrauterine administration of freshly isolated peripheral blood mononuclear cells on the implantation rates and pregnancy rates in fresh cycles and cryoprotocols in patients with repeated *in vitro* fertilisa-



tion failures was studied. The clinical pregnancy rate was significantly higher in the cryoprotocol in women over the age of 39 after administration of peripheral blood mononuclear cells ( $p < 0.001$ ). The results confirm the significant role of the immune system in the processes of embryo implantation and early pregnancy, in particular, the influence of the immune system on the «implantation window».

The perspective of the method of intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells in order to increase the implantation rate among the patients of older age group with  $\geq 2$  unsuccessful in vitro fertilisation attempts is proven.

**Key words:** IVF, implantation rate, peripheral blood mononuclear cells, clinical pregnancy.

#### Відомості про авторів:

Феськов Олександр Михайлович — доктор медичних наук, професор, директор Центру репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.», Харків, Україна. ORCID: 0000-0003-3626-0229

Жилкова Євгенія Станіславівна — кандидат біологічних наук, завідувач біотехнологічної лабораторії Центру репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.», Харків, Україна. ORCID: 0000-0002-5706-3577

Нестерук Ганна Володимирівна — лікар-репродуктолог відділення ЕКЗ Центру репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.», Харків, Україна. ORCID: 0000-0001-5000-6484

Зозуліна Олександра Миколаївна — медичний директор Центру репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.» (київська філія), Київ, Україна  
Блашко Олена Василівна — кандидат медичних наук, лікар-репродуктолог відділення ЕКЗ Центру репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.», Харків, Україна. ORCID: 0000-0001-5048-7273

#### Адреса для кореспонденції:

Жилкова Євгенія Станіславівна  
61098, Харків, вул. Холодногірська, 15  
E-mail: ievgeniia.zhylkova@gmail.com

#### Information about the authors:

Feskov Oleksandr M. — Doctor of Medicine, Professor, director of the Centre of Human Reproduction «Clinic of Professor Feskov O.M.», Kharkiv, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3626-0229

Zhylkova Yevheniia S. — PhD, a head of biotechnological laboratory of the Centre of Human Reproduction «Clinic of Professor Feskov O.M.», Kharkiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-5706-3577

Nesteruk Hanna V. — Reproductologist, IVF Department of the Centre of Human Reproduction «Clinic of Professor Feskov O.M.», Kharkiv, Ukraine. ORCID: 0000-0001-5000-6484

Zozulina Oleksandra M. — Medical director, the Centre of Human Reproduction «Clinic of Professor Feskov O.M.» (Kyiv branch), Kyiv, Ukraine

Blazhko Olena V. — PhD, Reproductologist, IVF Department of the Centre of Human Reproduction «Clinic of Professor Feskov O.M.», Kharkiv, Ukraine. ORCID: 0000-0001-5048-7273

#### Address for correspondence:

Yevheniia Zhylkova  
61098, Kharkiv, Holodnogorskay str., 15  
E-mail: ievgeniia.zhylkova@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 24.06.2022

Прийнято до друку/Accepted: 13.07.2022

# Сучасні підходи до диференційної діагностики стадій перитоніту

О.О. Біляєва<sup>1</sup>, І.В. Кароль<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», Бровари, Україна

**Анотація. Мета:** висвітлити сучасні підходи до диференційної діагностики стадій перитоніту. **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження увійшли 360 пацієнтів з гострими захворюваннями органів черевної порожнини, ускладненими перитонітом, які проходили стаціонарне лікування на базі хірургічного відділення Броварської багатопрофільної клінічної лікарні у 2021 р. Розподіл пацієнтів за статтю: жінок — 186 (51,7%), чоловіків — 174 (48,3%). **Результати.** У більшості пацієнтів (188; 52,2%) виявлено токсичну стадію перитоніту, реактивну стадію спостерігали в 153 (42,5%), термінальну — у 19 (5,3%) пацієнтів. За поширеністю процесу найчастіше в осіб обох статей відмічали місцевий перитоніт, що в сумі становив 229 (63,6%) випадків. За характером ексудату в черевній порожнині найчастіше перитоніт був серозним — у 122 (33,9%) випадках. **Висновки.** Доповнена та модифікована нами таблиця диференційно-діагностичних ознак перитоніту дозволяє точно визначити стадію перитоніту у пацієнтів для вибору правильної лікувальної тактики.

**Ключові слова:** перитоніт, абдомінальний сепсис, ендогенна інтоксикація, поліорганна недостатність.

## Вступ

Лікування пацієнтів з гострими захворюваннями органів черевної порожнини, ускладненими перитонітом, є складною та важливою проблемою в хірургії, оскільки захворюваність не має тенденції до зниження, а летальність за умови приєднання поліорганної недостатності може досягати 80–90% [1, 2].

В умовах розвитку синдрому поліорганної недостатності, що виникає на фоні ентеральної недостатності та ендогенної інтоксикації, виникає інфекційно-токсичний шок і розвивається тяжкий абдомінальний сепсис. Генералізація інфекції виникає при переважанні активності збудника над бактеріостатичними можливостями організму людини. Абдомінальний сепсис розвивається у разі зриву в одній з ланок імунітету: зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, порушення синтезу антитіл або порушення проліферації лімфоцитів [3].

Розвитку абдомінального сепсису передують виникнення синдрому ендогенної інтоксикації, у якому виділяють кілька механізмів: надлишкове вироблення ендотоксинів, резорбція токсичних речовин, накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та порушення виведення ендотоксинів з організму. З цього випливає, що діагностика синдрому ендогенної інтоксикації, визначення ступеня його тяжкості, а також вибір лікувальної тактики є важливими питаннями в хірургії для попередження розвитку поліорганної недостатності та абдомінального сепсису [4].

Тому основними принципами лікування хворих із перитонітом є невідкладне хірургічне втручання після короткої передопераційної підготовки, яке передбачає усунення або локалізацію джерела інфекції і санацію черевної порожнини, ефективну антибактеріальну терапію та адекватну інфузійну терапію [5, 6].

Враховуючи вищезазначене, тяжкість стану пацієнтів з перитонітом та необхідність індивідуального диференційного підходу до їх лікування, тема цього дослідження є актуальною та потребує розширеного аналізу.

Мета дослідження: висвітлити сучасні підходи до диференційної діагностики стадій перитоніту.

## Об'єкт і методи дослідження

У дослідження увійшли 360 пацієнтів з гострими захворюваннями органів черевної порожнини, ускладненими перитонітом, які проходили стаціонарне лікування на базі хірургічного відділення Броварської багатопрофільної клінічної лікарні у 2021 р. Розподіл пацієнтів за статтю: жінок — 186 (51,7%), чоловіків — 174 (48,3%). Захворювання, що стали причиною перитоніту, представлені в табл. 1.

**Таблиця 1** Структура захворювань, що викликали перитоніт

Нозологія	Кількість випадків	
	Абсолютне число	%
Гострий апендицит	201	55,8
Гострий холецистит	78	21,7
Перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки	32	8,9
Перфорація пухлини	16	4,4
Тонкокишкова непрохідність	11	3,0
Перфорація тонкої кишки	2	0,6
Тромбоз мезентеріальних судин	6	1,7
Защемлена грижа	3	0,8
Травми черевної порожнини	6	1,7
Інші*	5	1,4
Усього	360	100

\*Гематома заочеревинного простору та малого таза з некрозом сигмовидної кишки, флегмона заочеревинного простору з проривом у черевну порожнину, дивертикулярна хвороба ободової кишки з перфорацією, перекут привіски висхідної ободової кишки з некрозом, ехінококова кіста печінки з перфорацією.





Таблиця 2 Диференційно-діагностичні ознаки перитоніту

Ознака	Реактивна стадія	Токсична стадія	Термінальна стадія
<b>1. Час від початку захворювання</b>	<24 год	24–72 год	>72 год
<b>2. Нервово-психічні порушення</b>	Відсутні. Можливе помірне збудження	Загальмованість або ейфорія. Можливий інтоксикаційний делірій	Загальмованість, виражений інтоксикаційний синдром. Можливий передкоматозний або коматозний стан
<b>3. Гемодинамічні порушення:</b>			
• артеріальний тиск	Підвищений або нормальний	Нормальний або знижений	Знижений (<100 мм рт. ст.)
• центральний венозний тиск	Нормальний	Знижений (10–30 мм вод. ст.)	Знижений (0–20 мм вод. ст.)
• частота серцевих скорочень	Помірна тахікардія (<100 уд./хв)	Тахікардія (100–120 уд./хв)	Виражена тахікардія (>120 уд./хв)
<b>4. Порушення зовнішнього дихання</b>	Відсутні. Тахіпноє до 24–26 за хв	Задишка. Частота дихання 28–30 за хв	Задишка. Частота дихання >30 за хв
<b>5. Ознаки зневоднення</b>	Відсутні	Спрага, сухість у роті. Язик сухий, обкладений. Зниження тургору шкіри. Недостатнє наповнення периферичних вен. Оліго-, анурія	Більш виражені ознаки: знижений тонус очних яблук; периферичні вени спалися. Оліго-, анурія, діурез <30 мл/год
<b>6. Лабораторні дані:</b>			
• морфологічні показники крові	Помірний лейкоцитоз, помірний зсув лейкоцитарної формули вліво, швидкість осідання еритроцитів нормальна	Виражений лейкоцитоз зі зсувом формули вліво, помірна анемія, підвищення швидкості осідання еритроцитів	Лейкоцитоз або лейкопенія зі зсувом формули вліво за рахунок юних форм, анемія
• лейкоцитарний індекс інтоксикації	2–5	5–10	10–12
• загальний білок крові	Норма	Помірна гіпопротеїнемія	Виражена гіпопротеїнемія
• фібриноген сироватки крові, г/л	Норма	6–8	<6
• залишковий азот сироватки крові	Норма	Помірне підвищення	≥60–80 ммоль/л
• білірубін сироватки крові	Норма	Норма або помірна білірубінемія	Виражена білірубінемія
<b>7. Місцеві симптоми перитоніту та його загальні прояви</b>	Переважають симптоми захворювання, яке викликало перитоніт; живіт не здутий, слабо бере участь в акті дихання, перистальтика кишечника вислуховується, при пальпації живіт напружений; може бути блювота, яка носить рефлекторний характер; позитивні симптоми подразнення очеревини; на цій стадії можливо визначити джерело перитоніту	Симптоми захворювання, яке викликало перитоніт, погано прослідковуються; живіт здутий, не бере участі в акті дихання; відмічається блювота застійним шлунковим вмістом з домішками кишкового вмісту за рахунок парезу шлунка та кишечника; перистальтика ослаблена або відсутня, затримка випорожнення та газів; при перкусії відмічається притуплення у відлогих місцях; позитивні симптоми подразнення очеревини	Симптоми захворювання, яке викликало перитоніт, відсутні; живіт різко здутий, не бере участі в акті дихання; відмічається блювання кишковим вмістом; перистальтика відсутня; перкуторно: ознаки рідини в черевній порожнині; симптоми подразнення очеревини позитивні, слабо виражені або відсутні
<b>8. Характер ексудату, макроскопічні зміни очеревини та стан кишечника під час операції</b>	Ексудат серозний або серозно-фібринозний, без запаху. Очеревина набрякла, гладка, блискуча, гіперемована, з крапковими крововиливами, місцями з нитками фібрину, які легко знімаються. Петлі кишків помірно здуті, вміщують помірну кількість рідини та газів, перистальтують. При легкому здавленні кишки між двома пальцями реакція відсутня	Ексудат гнійний, фібринозно-гнійний, гнійно-геморагічний або інший, з неприємним запахом. Очеревина набрякла, тускла, з нашаруваннями фібрину, які можуть місцями зніматися, залишаючи «кров'яну росу». Кишечник здутий, вміщує велику кількість рідини та газів. Перистальтика послаблена або відсутня, але виникає поодинокими хвилями після введення в корінь брижі новокаїну або після декомпресії кишечника. При легкому здавленні стінки кишки між двома пальцями залишається стійка білувата пляма, колір якої відновлюється через 4–5 хв	Ексудат гнійний, фібринозно-гнійний з колибацилярним або гнилісним запахом. Очеревина набрякла, тускла, з множинними крововиливами, покрита фібрином, який не знімається. Кишечник здутий, перерозтягнутий рідиною та газами, перистальтика відсутня і не відновлюється після введення новокаїну в корінь брижі. При легкому здавленні стінки кишки між двома пальцями залишається стійка білувата пляма, колір якої відновлюється через ≥10–15 хв

## Результати та їх обговорення

Сучасні дослідження доповнюють розуміння стадій перитоніту з урахуванням клінічних, лабораторних даних, критеріїв ендогенної інтоксикації. Існують розробки визначення меж тої чи іншої стадії за допомогою

шкал APACHE II та Мангеймського індексу перитоніту (Mannheim peritoneal index — MPI). В.Я. Білим (1987) запропоновано робочу таблицю диференційно-діагностичних ознак перитоніту. На наш погляд, вона є зручною та служить об'єктивним критерієм діагностики стадій пери-

тоніту. Ми внесли доповнення до цієї таблиці і рекомендуємо її для практичної роботи (табл. 2).

Застосувавши диференційно-діагностичні ознаки перитоніту, розподілення хворих на перитоніт залежно від стадії представлено в табл. 3. Як видно з табл. 3, у більшості пацієнтів (188; 52,2%) виявлено токсичну стадію перитоніту.

**Таблиця 3** Розподілення хворих із перитонітом залежно від стадії

Стадія	Кількість випадків			
	Чоловіки		Жінки	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Реактивна	86	23,9	67	18,6
Токсична	78	21,6	110	30,6
Термінальна	10	2,8	9	2,5
Усього	174	48,3	186	51,7

Далі важливо розглянути структуру перитоніту залежно від його поширеності та характеру ексудату. У табл. 4 наведено структуру перитоніту за поширеністю процесу. Як видно з табл. 4, місцевий перитоніт відмічали найчастіше в осіб обох статей і в сумі він становив 229 (63,6%) випадків.

**Таблиця 4** Розподілення хворих з перитонітом за поширеністю процесу

Поширеність процесу	Кількість випадків			
	Чоловіки		Жінки	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Місцевий	100	27,8	129	35,8
Дифузний	32	8,9	32	8,9
Розлитий	27	7,5	14	3,9
Загальний	15	4,1	11	3,1
Усього	174	48,3	186	51,7

За характером ексудату в черевній порожнині характеристика перитоніту в пацієнтів представлена в табл. 5. Дані з табл. 5 показують, що найчастіше ексудат у черевній порожнині був серозним — у 122 (33,9%) випадках.

**Таблиця 5** Розподілення хворих із перитонітом залежно від характеру ексудату

Характер ексудату	Кількість випадків			
	Чоловіки		Жінки	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Серозний	43	11,9	79	21,9
Серозно-фібринозний	56	15,6	42	11,7
Фібринозно-гнійний	15	4,2	11	3,1
Гнійний	50	13,9	39	10,8
Каловий	3	0,8	10	2,8
Геморагічний	7	1,9	4	1,1
Жовчний	–	–	1	0,3
Усього	174	48,3	186	51,7

Важливо правильно визначати стадію перитоніту у пацієнтів на основі даних об'єктивного обстеження, показників лабораторних та інструментальних методів досліджен-

ня для вибору максимально адекватної передопераційної підготовки, проведення та завершення хірургічного втручання, а також ведення післяопераційного періоду.

## Висновки

1. У більшості пацієнтів (52,2%) встановлено токсичну стадію перитоніту. Термінальну стадію перитоніту спостерігали в 19 (5,3%) хворих.

2. Доповнена та модифікована нами таблиця диференційно-діагностичних ознак перитоніту дозволяє точно визначити стадію перитоніту у пацієнтів для вибору правильної лікувальної тактики.

## Фінансування

Дослідження профінансовано коштом авторів.

## Інформація про внесок кожного учасника

О.О. Біляєва — розробка концепції дослідження, визначення змісту та редагування статті; І.В. Кароль — збір матеріалу, написання статті.

## Конфлікт інтересів

Відсутній.

## Згода на публікацію

Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

## Список використаної літератури

- Біляєва О.О., Кароль І.В. (2022) Сучасні аспекти прогнозування перебігу гострого перитоніту. Харківська хірургічна школа, 1(112): 65–70. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2022.12>.
- Криворучко А.І., Жуков В.І., Повеліченко М.С., Андреев С.А. (2014) Прогностична значущість показників ендогенної інтоксикації та системи монооксигенази на етапах хірургічного лікування хворих з приводу абдомінального сепсису. Клінічна хірургія, 3: 5–9.
- Гресько М.М., Гресько М.Д. (2018) Імунологічна реактивність у хворих на гострий перитоніт. Art of medicine, 4(8): 48–51.
- Дужий І.Д., Кравець О.В., Пятикоп Г.І. та ін. (2013) Динаміка клініко-лабораторних показників ендогенної інтоксикації у хворих з поширеним перитонітом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії, 13(1): 93–95.
- Біляєва О.О., Кароль І.В. (2021) Частота перитоніту в залежності від його причин та розповсюдженості. Клінічна хірургія, 88(3–4): 54–57. DOI: [10.26779/2522-1396.2021.3-4.54](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.54).
- Подлесний В.І. (2018) Метод лапаростомії в комплексі заходів при лікуванні післяопераційного перитоніту. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 3: 36–40. DOI: [10.25284/2519-2078.3\(84\).2018.140727](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(84).2018.140727).

## Modern approaches to the differential diagnosis of stages of peritonitis

O.O. Bilyayeva<sup>1</sup>, I.V. Karol<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Shpyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Brovary, Ukraine

**Abstract.** The aim of this study was to highlight modern approaches to the differential diagnosis of stages of peritonitis.

**Materials and methods.** The study included 360 patients with acute diseases of the abdominal cavity complicated by peritonitis, who underwent inpatient treatment at the surgical department of Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital in 2021. The distribution of patients by sex: females — 186 (51.7%), males — 174 (48.3%). **Results.** Toxic stage of peritonitis was detected in the majority of patients (188;

52.2%), reactive stage was observed in 153 (42.5%) patients, terminal stage — in 19 (5.3%) patients. According to the prevalence of the process, local peritonitis was the most common in both sexes, amounting to 229 (63.6%) cases. According to the nature of the exudate in the abdominal cavity of the patients studied, peritonitis was most often serous — in

122 (33.9%) cases. **Conclusions.** The table of differential diagnostic signs of peritonitis, supplemented and modified by us, allows to accurately determine the stage of peritonitis in patients to choose the right treatment tactics.

**Key words:** peritonitis, abdominal sepsis, endogenous intoxication, multiorgan failure.

---

**Відомості про авторів:**

Біляєва Ольга Олександрівна — доктор медичних наук, професор кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Кароль Іван Вікторович — кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ; завідувач хірургічного відділення КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», Бровари, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

**Адреса для кореспонденції:**

Біляєва Ольга Олександрівна  
03680, Київ, просп. Любомира Гузара, 3  
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

**Information about the authors:**

Bilyayeva Olga O. — MD, Dr. Sc., Full Professor, Shupyk National University of Health of Ukraine, Department of General and Emergency Surgery, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Karol Ivan V. — PhD, Shupyk National University of Health of Ukraine, Department of General and Emergency Surgery, Kyiv; Head of the surgical department of Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Brovary, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-3684-0127

**Address for correspondence:**

Olga Bilyayeva  
03680, Kyiv, L. Guzar Ave, 3  
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 10.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 13.07.2022

# Мамографічний скринінг раку молочної залози у медичних працівників

В.М. Богомаз<sup>1,2</sup>, О.О. Єгорова<sup>2</sup>, А.В. Ковальова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», Київ, Україна

**Анотація. Мета:** оцінка впровадження мамографічного скринінгу як етапу програми профілактики раку молочної залози серед працівниць великого закладу охорони здоров'я. **Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження виконано у 2021 р. в м. Київ на базі багатoproфільного медичного центру. Мамографічні дослідження для 212 жінок виконані на системі цифрової мамографії з використанням 2D-мамографії, Computer-aided detection та томосинтезу. Опис зображень здійснювався незалежно двома радіологами. Проведена ретроспективна оцінка медичних висновків після мамографії та верифікації радіологічних знахідок. Зібрано та проаналізовано письмові анкети співробітниць. **Результати.** Встановлено частоту різних варіантів стану молочних залоз за системою BI-RADS. Знайдено значні відхилення своєчасності самостійного звернення на мамографію серед різних категорій персоналу. **Висновки.** За певних передумов скринінгова мамографія має високу прихильність серед працівниць закладу охорони здоров'я. Потрібна додаткова санітарно-просвітницька робота, зокрема серед середнього і молодшого медичного персоналу та немедичного персоналу, для своєчасного виконання скринінгу раку молочної залози.

**Ключові слова:** рак молочної залози, мамографія, здоров'я медичних працівників, прихильність до онкологічного скринінгу.

## Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) — одна з найчастіших локалізацій раку у жінок в Україні. Згідно з даними Національного канцер-реєстру, в Україні у 2019 р. загалом зареєстровано 14 855 випадків захворювань на злоякісні новоутворення молочної залози, загальна кількість померлих від хвороби — 5472, не прожили одного року серед вперше виявлених — 8,5% хворих [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на кінець 2020 р. у світі нараховували 7,8 млн жінок з діагностованим впродовж останніх 5 років РМЗ, що робить цю хворобу найпоширенішою онкопатологією у світі. Кількість втрачених жінками з РМЗ років життя з поправкою на інвалідність (disability adjusted life years — DALY) є найбільшою серед онкологічних хвороб [2, 3].

Головним важелем покращення результатів лікування і зниження смертності від РМЗ вважається масовий скринінг вразливих груп населення для ранньої діагностики захворювання. Всесвітньою організацією охорони здоров'я скринінг визначається як імовірне виявлення нерозпізаного захворювання у начебто здорової безсимптомної популяції за допомогою тестів, оглядів або інших процедур, які можна швидко та легко застосувати до цільової популяції [4].

Скринінг з використанням мамографії широко рекомендований актуальними клінічними настановами у світі і є одним з найефективніших методів розпізнавання РМЗ на початкових стадіях. Результати метааналізу 27 досліджень [5] показали зниження смертності від РМЗ на 22% при впровадженні скринінгу. Скринінг РМЗ може істотно впливати на смертність від цієї хвороби при достатньому рівні прихильності до його виконання. Узагальнення результатів досліджень, які разом включали 250 733 жінки, продемонструвало середнє значення рівня прихильності до мамографії впродовж 2-річного періоду в різних мен-

шин — 49,7%. Статистично значущими бар'єрами для прихильності до мамографічного скринінгу були соціально-демографічні, етнічні, культурні, релігійні, а також особисті і зовнішні чинники [6]. Згідно з даними А.К. Lofters та співавторів [7], рівень знань чинних рекомендацій щодо онкологічного скринінгу канадськими пацієнтками був переважно низьким. Хоча більшість респондентів знали рекомендовані тести для скринінгу РМЗ і раку шийки матки, дуже мало учасниць правильно визначили рекомендований вік і частоту скринінгу. Однак, хоча рівень знань стосовно рекомендацій щодо скринінгу серед пацієнток цього дослідження був низьким, це не впливало негативно на бажання взяти участь у скринінгу. Водночас неналежне виконання скринінгових програм є одним із чинників відсутності значного прогресу в лікуванні РМЗ в Україні.

Досить розповсюдженою є думка, що працівники закладів охорони здоров'я мають вищий ризик розвитку онкологічної патології, хоча наукових доказів стосовно цього бракує. Прихильність працівників галузі охорони здоров'я до виконання скринінгу на РМЗ вивчена недостатньо. Ретроспективне когортне дослідження [8] з аналізом 18 939 людино-років медичних працівників 8 онкологічних центрів у Таїланді засвідчило, що РМЗ був найчастішою онкологічною патологією серед медичного персоналу. Серед 379 учасників опитування в Саудівській Аравії, більшість з яких (68,78%) становили жінки, адекватні знання, пов'язані зі скринінгом РМЗ, знаходилися в межах 50–57% у різних професійних підгрупах [9]. Жінки-медичні працівники погано дотримувалися рекомендацій як щодо скринінгу РМЗ (38%), так і раку шийки матки (26%). Опубліковані наукові результати вітчизняних спостережень з цієї тематики нами не знайдено.

Мета дослідження: оцінка впровадження мамографічного скринінгу як етапу програми профілактики РМЗ серед різних категорій працівниць великого закладу охорони здоров'я.



## Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проведено в м. Київ у 2021 р. У колективі багатопрофільного медичного центру підлягало скринінгу і запрошено для проведення мамографії 233 медичні працівниці. Дали згоду та обстежені мамографічно впродовж року 212 жінок (прихильність до обстеження — 91%). Мамографічні дослідження було виконано на системі цифрової мамографії «MAMMOMAT Revelation» виробництва «Siemens» з використанням режимів 2D-мамографії з обробкою системою Computer-aided detection (CAD) та виконанням томосинтезу з наступним отриманням синтетичних мамограм. Опис зображень здійснювався незалежно двома радіологами. Лікарські висновки включали оцінку змін за стандартизованою міжнародною системою Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) [10, 11]. Гістологічні дослідження виконано в лабораторії медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг». Проведено ретроспективну оцінку медичних висновків після мамографії та анкетування співробітниць за оригінальною письмовою анкетою. Анкета розроблена робочою групою під керівництвом радіолога з урахуванням структури літературних опитувальників [12, 13]. У порівнянні з відомими прототипами авторська анкета містила більше інформації про попередні звернення, включала можливість визначення групи ризику РМЗ та надання персоналізованих рекомендацій стосовно часу та методів наступного дослідження молочних залоз. Зібрано та проаналізовано 182 заповнені анкети (відгук — 86%).

## Результати та їх обговорення

Високий рівень прихильності працівниць медичного центру до обстеження (91%) може бути пояснений наявністю власних технічних можливостей для виконання дослідження за місцем роботи, широким діапазоном вибору зручного часу візиту, виконанням усіх досліджень коштом організації та високим рівнем довіри до якості роботи діагностичного відділення. Клініка, яка була об'єктом дослідження, має у структурі центри мамології, хіміотерапії та променевої терапії, що могло бути додатковим чинником формування свідомого ставлення жінок до проблеми. Водночас необстеженою залишилася 21 (9%) жінка, з яких близько половини (10 жінок) жодного разу в житті не робили мамографію. Середній вік жінок, які відмовилися від скринінгу, — 47,5 років. За характером праці ця група включала 12 лікарів, 2 молодших медичних спеціалістів, 2 санітарки та 5 осіб технічного і адміністративного персоналу. Детальні обставини причин невиконання скринінгу цими співробітницями дуже різняться, тому для реалізації програми профілактики РМЗ потрібні індивідуальні мотиваційні консультації.

За оцінкою Американського онкологічного товариства (American Cancer Society), приблизно 1 з 8 інвазивних видів РМЗ розвивається у жінок віком <45 років та близько 2 з 3 інвазивних видів РМЗ виявляють у жінок віком ≥55 років [14]. З урахуванням мети скринінгу та вітчизняних рекомендацій щодо виконання стартової мамографії у віці 40 років, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.06.2015 р. № 396 [15], жінок, що підлягали обстеженню, було поділено на 5 вікових підгруп. Розподіл жінок за віком був наступним: 60–70 років — 17 (9,3%), 50–60 років — 63 (34,6%), 45–50 років — 47 (25,8%), 41–45 років — 49 (26,9%), 40 років (перша мамографія) — 6 (3,3%) осіб.

Проведено аналіз розподілу знахідок за категоріями BI-RADS згідно з висновками 212 досліджень:

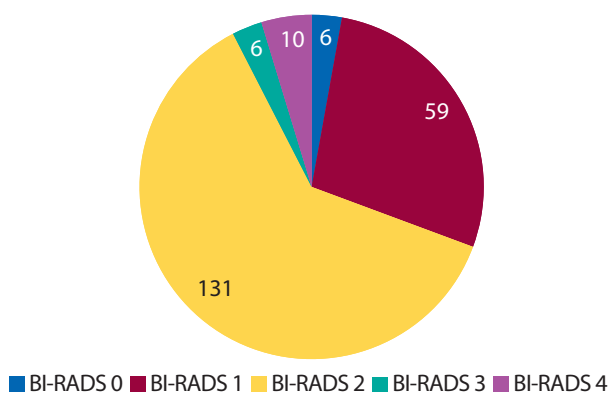
- BI-RADS 0 (неповна оцінка, необхідні додаткові методи дослідження, не встановлена ймовірність злякисності) — 6 жінок;
- BI-RADS 1 (негативна, відсутня ймовірність злякисності, повна «норма») — 59 жінок;
- BI-RADS 2 (негативна з додатковими знахідками, відсутня ймовірність злякисності, доброякісні зміни) — 131 жінка;
- BI-RADS 3 (з більшою ймовірністю доброякісна патологія, <2% ймовірність злякисності, потребують динамічного контролю через 6 міс) — 6 жінок;
- BI-RADS 4 (ймовірність злякисності, потребують морфологічної верифікації (біопсії) — 10 жінок.

Категорії BI-RADS 5 (висока ймовірність злякисності, >95% ймовірність злякисності) та BI-RADS 6 (патогістологічно верифікована злякисність) не діагностовані у жодної з жінок.

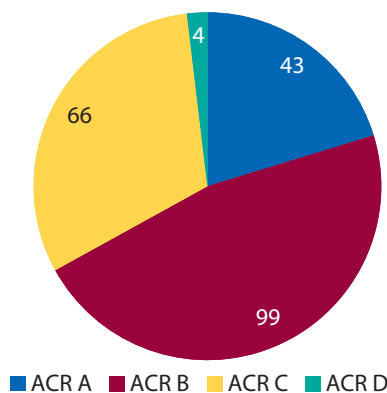
Серед підгрупи жінок з діагностованими змінами категорії BI-RADS 4 у 2 патогістологічно підтверджено РМЗ (0,9% із загальної групи обстежених), обидва випадки — у жінок віком <50 років. Для абсолютної більшості жінок рекомендовано виконання наступної скринінгової мамографії у визначений настановами термін. Розподіл варіантів змін молочних залоз за категоріями наведено на [рис. 1](#).

Вивчено також розподіл досліджених жінок за щільністю молочних залоз, яка, згідно з міжнародними настановами, істотно впливає на ризик розвитку РМЗ [16]. За нашими даними, у 43 (20,3%) жінок виявлено ACR A (немає додаткових балів ризику РМЗ), у 99 (46,7%) — ACR B

**Рисунок 1** Розподіл змін молочних залоз за категоріями BI-RADS



**Рисунок 2** Розподіл досліджених за групами щільності молочних залоз згідно з ACR



(додатковий бал ризику РМЗ), у 66 (31,1%) — АСR С та у 4 (1,9%) — АСR D (середня група ризику РМЗ). Отже, серед досліджуваного контингенту лише в 1 з 5 жінок не відмічали додаткових балів ризику за щільністю молочних залоз та майже половина мали додатковий бал ризику розвитку РМЗ у зв'язку із цим чинником, що додатково актуалізувало важливість скринінгу. Групову структуру щільності молочних залоз наведено на [рис. 2](#).

За результатами анкетування вивчено сімейний онкологічний анамнез працівниць та час виконання ними попередньої мамографії. Згідно з відповідями в анкетах мали родичів з РМЗ у сімейному анамнезі 23 (12,6%) жінки. Вчасно, згідно з чинними українськими рекомендаціями, мамографію виконано 57 (31,3%) жінкам. Згідно з віковим розподілом простежувалася тенденція до більш ретельного ставлення до терміну скринінгу у жінок віком 50–60 років з наступним зниженням уваги до рекомендованих термінів ([таблиця](#)).

**Таблиця** Розподіл жінок за віковими групами та даними сімейного анамнезу

Вік, роки	Усього РМЗ		Вчасно, РМЗ		Виявлено РМЗ
	Усього	у сімейному анамнезі	Вчасно	у сімейному анамнезі	
60–70	17	1	4	0	0
	9,3%	5,9%	23,5%		
50–60	63	14	25	6	0
	34,6%	22,2%	39,7%	24,0%	
45–50	47	5	12	1	1
	25,8%	10,6%	25,5%	8,3%	2,1%
41–45	49	3	10	1	1
	26,9%	6,1%	20,4%	10,0%	2,0%
40	6	0	6	0	0
	3,3%		100%		
Усього	182	23	57	8	2
%	100%	12,6%	31,3%	14,0%	1,1%

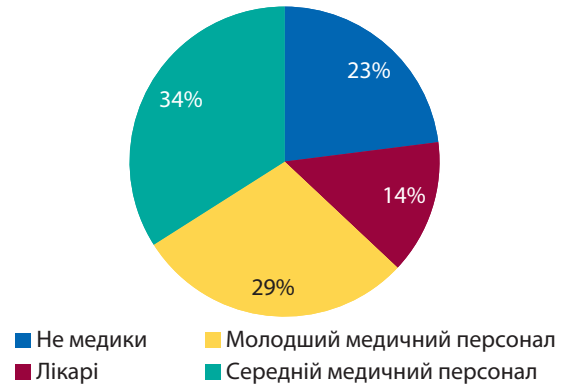
Із затримкою на 1 рік від рекомендованого терміну мамографію виконано 21 (11,5%), на 2 роки — 8 (4,4%), на 3–5 років — 10 (5,5%), на 5–10 років — 6 (3,3%), на >10 років — 3 (1,6%) жінкам.

Уперше в житті мамографію виконана 77 (42,3%) жінкам, з них 7 — з РМЗ у сімейному анамнезі. Зокрема, вперше в житті виконано мамографію 58,8% жінок віком 60–70 років та 46,8% — 45–50 років. Загалом 42% жінок виконали скринінгову мамографію з тим чи іншим запізненням від рекомендованих термінів.

Виявлено 2 випадки РМЗ у віковій групі 41–50 років (один з яких — у пацієнтки з обтяженим сімейним онкоанамнезом, яка прострочила виконання скринінгової мамографії на 1 рік, другий — у жінки, яка не виконувала вчасно стартову мамографію), що доводить необхідність активних просвітницьких та організаційних заходів для забезпечення ранньої діагностики РМЗ.

Оскільки більшість жінок підгрупи несвоєчасного виконання скринінгу становили представниці молодшого, середнього та адміністративно-технічного персоналу закладу ([рис. 3](#)), на майбутнє планується цільова санітарно-просвітницька діяльність із цими категоріями працівників. Жінки-лікарі переважно свідомо ставилися до рекомендацій щодо скринінгу. Абсолютна більшість лікарів, що не виконали мамографію вчасно, працювали

**Рисунок 3** Підгрупа персоналу із запізненим скринінгом



в параклінічних підрозділах та на амбулаторному консультативному прийомі, що, можливо, обмежувало їх обізнаність і усвідомлення доцільності обстеження.

Групу ризику виникнення РМЗ визначали після вивчення анкет, заповнених жінками особисто перед мамографічним дослідженням. Визначено три рівні ризику розвитку РМЗ (низький, середній та високий). Зазначена методика оцінки ризику як частина програми профілактики РМЗ впроваджена в мамологічному центрі клініки на основі власного клінічного та міжнародного досвіду (IBIS tool [17] та Інструменту оцінки ризику раку молочної залози (Breast Cancer Risk Assessment Tool) Національного інституту раку США (National Cancer Institute) [18]).

Кожній співробітниці після визначення групи ризику РМЗ надано персоналізовані рекомендації стосовно подальшого діагностичного протоколу. Планування подальшого скринінгу жінок за групами ризику РМЗ та віком розроблено згідно з рекомендаціями Національних скринінгових програм молочної залози у країнах Європи та Європейських рекомендацій щодо забезпечення якості скринінгу та діагностики РМЗ [19, 20].

## Висновки

За певних передумов скринінгова мамографія має високу прихильність серед працівниць закладу охорони здоров'я.

Потрібна додаткова санітарно-просвітницька робота, зокрема серед середнього і молодшого медичного персоналу та немедичного персоналу, для своєчасного виконання скринінгу РМЗ.

## Список використаної літератури

- Злоякісні новоутворення молочної залози. 2019 рік — уточнена інформація. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 22 (2021), Київ. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/PDF/mol.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/mol.pdf).
- World Health Organization. Fact sheets. Breast cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- World Health Organization. Early detection of cancer. <http://www.who.int/cancer/detection/en>.
- Dibden A., Offman J., Duffy S.W., Gabe R. (2020) Worldwide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers (Basel)*, 12(4): 976. DOI: 10.3390/cancers12040976.



6. Ferreira C.S., Rodrigues J., Moreira S. et al. (2021) Breast cancer screening adherence rates and barriers of implementation in ethnic, cultural and religious minorities: a systematic review. *Molecular and Clinical Oncology*, 15: 139. DOI: 10.3892/mco.2021.2301.
7. Lofters A.K., Telner D., Kalia S., Slater M. (2018) Association Between Adherence to Cancer Screening and Knowledge of Screening Guidelines: Feasibility Study Linking Self-Reported Survey Data With Medical Records. *JMIR cancer*, 4(2): e10529. DOI: 10.2196/10529.
8. Ekpanyaskul C., Sangrajrang S. (2018) Cancer Incidence among Healthcare Workers in Cancer Centers: A 14-Year Retrospective Cohort Study in Thailand. *Annals of global health*, 84(3): 429–435. DOI: 10.29024/aogh.2324.
9. Shaheen N.A., Alaskar A., Almuflih A. et al. (2021) Screening Practices, Knowledge and Adherence Among Health Care Professionals at a Tertiary Care Hospital. *Int. J. Gen. Med.*, 14: 6975–6989. DOI: 10.2147/IJGM.S329056.
10. American College of Radiology (ACR) Breast imaging-reporting and data system (BI-RADS).
11. D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. et al. (2013) ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. American College of Radiology. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS-Reference-Card.pdf>.
12. Heywang-Koebrunner S.H., Schreer I., Barter S. (2014) Diagnostic Breast Imaging Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging, and Interventional Procedures. Thieme, 696 p.
13. Ikeda D.M., Miyake K.K. (2017) Breast imaging: The requisites. Elsevier, 479 p.
14. American Cancer Society, Key Statistics for Breast Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>.
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30.06.2015 р. № 396 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку молочної залози» (<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0396282-15#Text>).
16. Titus-Ernstoff L., Tosteson A.N.A., Kasales C. et al. (2006) Carney Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States), 17(10): 1281–1290. DOI: 10.1007/s10552-006-0071-1.
17. The Tyrer — Cuzick model, or IBIS tool, <https://ems-trials.org/riskevaluator>.
18. The Breast Cancer Risk Assessment Tool. US National Cancer Institute. <https://bcrisktool.cancer.gov>.
19. Map: Screening Guidelines by Country. <https://densebreast-info.org/europe/map-screening-guidelines>.
20. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. [https://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2002/cancer/fp\\_cancer\\_2002\\_ext\\_guid\\_01.pdf](https://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf).

## Mammographic screening of breast cancer in medical workers

V.M. Bogomaz<sup>1,2</sup>, O.O. Egorova<sup>2</sup>, A.V. Kovalyova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** *The aim:* to assess the implementation of mammographic screening as a stage of the breast cancer prevention program among female employees of a large health care institution. *Object and research methods.* The study was carried out in 2021 at multidisciplinary medical center in the Kyiv city. Mammographic examinations for 212 women were performed on a digital mammography system using 2D mammography, CAD (Computer-aided detection) and tomosynthesis. Image description was performed independently by two radiologists. A retrospective evaluation of medical findings after mammography and verification of radiological findings was carried out. The written questionnaires of female employees were also collected and analyzed. *Results.* The frequency of BI-RADS variants of the mammary glands were established. Significant deviations in the timeliness of self-referral for mammography were found among different categories of personnel. *Conclusions.* Under certain conditions, screening mammography has high acceptance among employees of health care institutions. Additional educational activities are needed, in particular among nurses and junior medical personnel and non-medical personnel for timely performance of breast cancer screening.

**Key words:** breast cancer, mammography, health of medical workers, commitment to cancer screening.

### Відомості про авторів:

Богомаз Володимир Михайлович — доцент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, перший заступник медичного директора Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-1493-6558>

Єгорова Ольга Олексіївна — лікар-радіолог Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», Київ, Україна.

Ковальова Анастасія Володимирівна — завідувач патогістологічного центру Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Богомаз Володимир Михайлович  
01004, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
E-mail: vmbogomaz@gmail.com

### Information about authors:

Bogomaz Volodymyr M. — Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry of the Bogomolets National Medical University, First deputy medical director of the Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1493-6558>

Egorova Olha O. — Radiologist of the Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv, Ukraine.

Kovalyova Anastasiia V. — Head of the Pathology Center of the Medical Center «Universal Clinic «Oberig», Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Volodymyr Bogomaz  
01004, Kyiv, Taras Shevchenko ave., 13  
E-mail: vmbogomaz@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 13.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 21.07.2022

# Клінічні характеристики стану вегетативної нервової системи та їх кореляційні взаємозв'язки з психометричними показниками у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії

О.В. Демидас, О.В. Ткаченко

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

**Анотація. Мета:** дослідження клінічних характеристик стану вегетативної нервової системи та їх кореляційних взаємозв'язків з психометричними показниками у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки (ВДПК) в стадії загострення та ремісії. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів із ВДПК у стадії загострення та повторно під час ремісії. Вік пацієнтів становив 25–60 років, середній вік —  $39,90 \pm 1,29$  року. Пацієнтів розподілили на дві групи за наявністю загострення чи ремісії захворювання. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб без соматичної патології. Комплексне обстеження передбачало опитування з аналізом скарг, клініко-неврологічне обстеження, дослідження вегетативного статусу за допомогою опитувальника О.М. Вейна, нейропсихологічне тестування, зокрема визначення рівня особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна, депресії за шкалою Бека, оцінку самопочуття, активності та настрою за допомогою опитувальника САН. **Результати.** При оцінці суб'єктивної шкали опитувальника О.М. Вейна, що заповнюється самим пацієнтом, вегетативна дисфункція виявлена у 76 (90,47%) пацієнтів у стадії загострення та у 51 (60,7%) — у стадії ремісії захворювання. Об'єктивні симптоми вегетативної дисфункції, що оцінював лікар, виявлені у 70 (83,3%) та 45 (53,5%) пацієнтів відповідно. Встановлено прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів із ВДПК у стадії загострення між кількістю балів, що отримані за об'єктивною шкалою опитувальника О.М. Вейна, та рівнем особистісної ( $r=0,61$ ) і реактивної тривожності ( $r=0,59$ ). У пацієнтів із ВДПК у стадії загострення відмічена кореляція між показниками об'єктивної шкали опитувальника О.М. Вейна та рівнем депресії ( $r=0,53$ ). У всіх обстежених із ВДПК у стадії загострення виявлений зворотний кореляційний зв'язок ( $p<0,05$ ) показників за опитувальником САН з показниками опитувальника О.М. Вейна (як об'єктивної, так і суб'єктивної шкал). **Висновок.** Для пацієнтів із ВДПК характерними є прояви вегетативної дисфункції як у стадії загострення, так і в стадії ремісії захворювання. Порівняння результатів тестування в динаміці (в загостренні ВДПК та в ремісії) дозволили зробити висновок, що в ремісії вираженість вегетативної дисфункції достовірно зменшується ( $p<0,05$ ).

**Ключові слова:** виразка дванадцятипалої кишки, вегетативна дисфункція, опитувальник О.М. Вейна.

## Вступ

Вегетативні порушення — одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Вегетосудинна дистонія — клінічний синдром, який може супроводжувати цілу низку захворювань і проявлятися дисфункцією серцево-судинної, дихальної, ендокринної систем, психічної сфери тощо. Практично немає таких патологічних станів, у розвитку й перебігу яких не відіграють суттєву роль вегетативні розлади. В одних випадках вони є істотним чинником патогенезу, в інших — виникають вторинно, у відповідь на пошкодження різних систем організму [1–5].

В основі патогенезу вегетативної дисфункції лежить порушення інтегративної діяльності надсегментарних вегетативних структур (лімбіко-ретикулярного комплексу), в результаті чого розвивається дезінтеграція вегетативних, емоційних, сенсомоторних, ендокринно-вісцеральних співвідношень.

Генез вегетативних порушень складний і включає дисфункцію як центральних, так і периферичних вегетативних структур [2–6]. У результаті вегетативної дисфункції може порушуватися адекватність іннервації внутрішніх органів, що зумовлює появу дискінезій, порушення трофіки

тканин шлунково-кишкового тракту (ШКТ) тощо. При пошкодженні і подразненні структур вегетативної нервової системи (ВНС) в різних органах можуть виникати стереотипні патоморфологічні процеси (спазм судин, дистрофія), що пов'язані з нейрогуморальними чинниками, зокрема з виділенням медіаторів (норадреналін, адреналін, серотонін), біологічно активних речовин тощо. Гуморальні зміни, у свою чергу, посилюють вегетативний дисбаланс.

Тривала активація ВНС призводить до порушення кислотоутворення і дезорганізації моторної функції ШКТ внаслідок порушення синтезу регуляторних нейрогормонів [6–8]. Афективні порушення тривожно-депресивного характеру внаслідок їх поєднання з вегетативними і нейроендокринними реакціями зумовлюють порушення вегетовісцеральної шлунково-кишкової регуляції, водночас знижуючи поріг інтрацептивної перцепції та посилюючи суб'єктивні відчуття [4–6]. Вегетативні порушення відмічають у 75–82% пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки (ВДПК). Вони виникають під впливом різних чинників, можуть передувати розвитку хвороби або бути її наслідком, але завжди впливають на клінічні прояви та особливості перебігу захворювання [2–7]. Будь-





який вид вегетативного дисбалансу може стати чинником виникнення рецидиву хвороби. Стан вегетативної дисфункції потребує особливої уваги клініцистів, тому що погіршує перебіг захворювання та якість життя пацієнтів із ВДПК.

Враховуючи вищезазначене, дослідження характеристик стану ВНС у пацієнтів із ВДПК у стадії загострення та стадії ремісії є актуальним як для удосконалення діагностики, так і оптимізації підходів до терапевтичної практики.

### Об'єкт і методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів із ВДПК у стадії загострення (1-ша група) та 84 — повторно в стадії ремісії захворювання (2-га група), які проходили обстеження та лікування у відділенні гастроентерології та центрі шлунково-кишкових кровотеч Київської міської клінічної лікарні № 12, яка є клінічною базою кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Вік пацієнтів становив 25–60 років, середній вік —  $39,90 \pm 1,29$  року. Серед учасників дослідження переважали чоловіки — 61 (72,6%). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб без соматичної патології.

Усім пацієнтам проведено дослідження вегетативного статусу. Схема дослідження вегетативних функцій включала застосування опитувальника О.М. Вейна, що дозволяє оцінити вегетативні суб'єктивні й об'єктивні симптоми в балах. Метод дає змогу встановити наявність вегетативних порушень навіть в осіб без активних скарг та оцінити ступінь тяжкості вегетативної дисфункції. Також цей опитувальник дозволяє комплексно оцінити переважання тону ВНС — симпатичного чи парасимпатичного.

Тест-опитувальник суб'єктивної оцінки вегетативного статусу заповнювали безпосередньо обстежувані, які підкреслювали відповідь «так» або «ні». Кожен симптом оцінювали відповідною кількістю балів у разі позитивної відповіді на запитання. У нормі загальна сума балів не перевищує 15, більша кількість балів свідчить про наявність синдрому вегетативної дисфункції, результат  $>30$  балів свідчить про наявність виражених вегетативних розладів.

Тест-опитувальник об'єктивної оцінки вегетативного статусу заповнював лікар. Він також містив відповіді «так» або «ні», що оцінювалися відповідними балами. Сума балів  $>25$  свідчить про наявність синдрому вегетативної дисфункції, результат  $>50$  балів оцінювали як наявність виражених вегетативних розладів.

Оцінку вираженості тривожності проводили за шкалою Спілбергера — Ханіна з дослідженням реактивної та особистісної тривожності. Для інтерпретації результатів використовували такі орієнтовані оцінки: 0–30 балів — низький, 31–45 балів — помірний,  $>45$  балів — високий рівень тривожності. Для визначення рівня депресії використовували шкалу депресії Бека.

Для інтерпретації результатів оцінювали кількість балів: 0–9 — відсутність депресивних симптомів, 10–15 — легка, 16–19 — помірна, 20–29 — виражена, 30–63 — тяжка депресія.

Для оцінки самопочуття, активності та настрою використовували методику САН. Середній бал шкали дорівнює 4. Оцінки, що перевищують 4 бали, свідчать про сприятливий, менше 4 — про несприятливий стан випробуваного. Нормальні оцінки стану знаходяться в діапазоні 5,0–5,5 бала.

Дані обчислені з використанням персонального комп'ютера та пакета програм для обробки та аналізу статистичної інформації «Statistica 6.0». Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Залежно від величини

кореляції слабким вважали зв'язок при  $r < 0,3$ – $0,5$ , помірним — при  $r = 0,5$ – $0,7$ , сильним — при  $r > 0,7$ . Напрямок виявленого зв'язку вказує позитивний або негативний знак коефіцієнта кореляції. Відмінності вважали значимими при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

При оцінці суб'єктивної шкали опитувальника О.М. Вейна вегетативна дисфункція виявлена у 76 (90,47%) пацієнтів у стадії загострення ВДПК, у 51 (60,7%) — в ремісії та у 6 (20,0%) пацієнтів контрольної групи. Середнє значення кількості балів, отриманих при опитуванні у пацієнтів 1-ї групи, становило  $(36,9 \pm 14,6)$ , що відповідає рівню виражених вегетативних розладів. Цей результат був достовірно вищим, ніж у пацієнтів 2-ї групи  $(26,1 \pm 12,4)$ . Зазначені показники відрізнялися від таких у групі контролю, де середній показник становив  $12,3 \pm 11,2$  та відповідав відсутності вегетативної дисфункції ( $p < 0,05$ ).

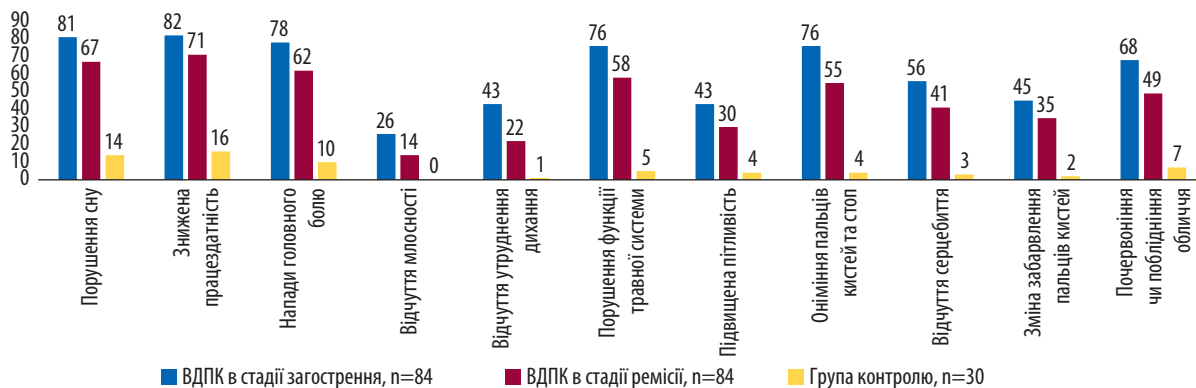
За результатами аналізу даних опитувальника виявлено, що схильність до почервоніння чи поблідіння обличчя (при будь-якому хвилюванні) відмічена у 68 (80,9%) пацієнтів 1-ї, 49 (58,3%) — 2-ї групи та 6 (7,1%) — групи контролю. Зміна забарвлення пальців кистей або стоп наявна в 45 (53,5%) пацієнтів 1-ї, 35 (41,6%) — 2-ї групи та 2 (2,3%) — групи контролю. Відчуття серцебиття, «замірання», «зупинки серця» виявлені у 56 (66,6%) пацієнтів 1-ї, 41 (48,8%) — 2-ї групи та 3 (3,5%) — групи контролю. Оніміння чи похолодіння пальців кистей та стоп наявне в 76 (63,8%) хворих 1-ї, у 55 (65,4%) — 2-ї групи та 4 (4,7%) — групи контролю. Підвищена пітливість виявлена у 43 (51%) пацієнтів 1-ї, 30 (35,7%) — 2-ї групи та 4 (4,7%) — групи контролю. Порушення функції травної системи відмічено в 76 (91,6%) пацієнтів 1-ї, 58 (69%) — 2-ї групи та 5 (16,6%) — групи контролю. Відчуття утруднення дихання («нестачі повітря», прискорене дихання) зафіксовано в 43 (36,1%) пацієнтів 1-ї, у 22 (26,1%) — 2-ї групи та 1 (3,3%) — групи контролю. Випадки непритомності або відчуття, що можна знепритомніти, виявлені в 26 (30,9%) пацієнтів 1-ї, у 14 (16,6%) — 2-ї групи та відсутні у пацієнтів групи контролю. Напади головного болю фіксували у 78 (92,8%) учасників 1-ї, 62 (73,8%) — 2-ї групи та 10 (33,3%) — групи контролю. Знижену працездатність та швидку втомлюваність відмічали у 82 (96,7%) хворих 1-ї, 71 (84,5%) — 2-ї групи та 16 (53,3%) — групи контролю. Порушення сну виявили у 81 (96,4%) пацієнта 1-ї, 67 (79,7%) — 2-ї групи та 14 (46,6%) — групи контролю (рис. 1).

Об'єктивні симптоми вегетативної дисфункції зафіксовані у 70 (83,3%) пацієнтів 1-ї, у 45 (53,5%) — 2-ї групи та у 3 (10,0%) — контрольної групи. Загальна сума балів у середньому становила  $46,6 \pm 13,2$  у пацієнтів 1-ї групи та була достовірно більшою, ніж у пацієнтів 2-ї групи  $(30,2 \pm 10,1)$ . Зазначені показники відрізнялися від таких групи контролю, де середній показник становив  $16,8 \pm 12,9$  (рис. 2, таблиця).

Слід звернути увагу, що у пацієнтів з вегетативною дисфункцією дещо вищі показники за шкалою суб'єктивних симптомів, яку заповнювали самі хворі, порівняно з такими за шкалою об'єктивних симптомів, що опосередковано вказує на вплив психоемоційної складової при оцінці свого стану у пацієнтів із ВДПК.

При оцінці вегетативного тону відповідно до опитувальника О.М. Вейна у пацієнтів 1-ї групи об'єктивні та суб'єктивні ознаки відповідали симпатикотонії у 47 (56%), ваготонії у 23 (27%) та ейтонії у 14 (17%) обстежених. У пацієнтів 2-ї групи симпатикотонія виявлена у 34 (40,5%), ваготонія — у 17 (20,2%), ейтонія — у 33 (39,3%) обстежених.

**Рисунок 1** Клінічні прояви вегетативної дисфункції у пацієнтів із ВДПК за суб'єктивною шкалою опитувальника О.М. Вейна



**Таблиця** Середнє значення кількості балів при оцінці симптомів вегетативної дисфункції за опитувальником О.М. Вейна

Показник	ВДПК в стадії загострення (n=84)	ВДПК в стадії ремісії (n=84)	Група контролю (n=30)
Опитувальник суб'єктивної оцінки вегетативного статусу	36,9±14,6	26,1±12,4	12,3±11,2
Опитувальник об'єктивної оцінки вегетативного статусу	44,6±13,2	30,2±10,1	16,8±12,9

Тобто ейтонія відмічається достовірно рідше у пацієнтів із ВДПК в стадії загострення, ніж у стадії ремісії ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із ВДПК як у стадії загострення, так і в стадії ремісії розподіл переважаючого вегетативного тону суттєво відрізнявся від такого в контрольній групі. Так, серед осіб контрольної групи у 4 (13,3%) виявлена симпатикотонія, у 2 (6,7%) — ваготонія та у 24 (80%) — ейтонія.

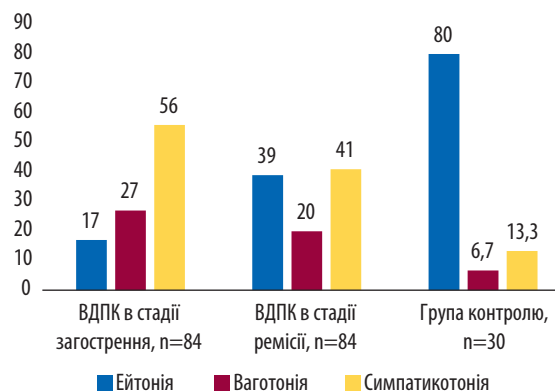
Клінічно симпатикотонія частіше проявлялася тахікардією, підвищенням артеріального тиску, збільшенням частоти дихання, схильністю до підвищення температури тіла, наявністю білого дермографізму, а ваготонія — відповідно зниженням артеріального тиску, брадикардією, пітливістю, наявністю стійкого червоного дермографізму, сповільненням частоти дихання.

За результатами дослідження кореляційного взаємозв'язку наявності ознак вегетативної дисфункції з нейропсихологічними та психометричними показниками, у пацієнтів із ВДПК у стадії загострення виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю балів, що отримані за об'єктивною шкалою опитувальника О.М. Вейна, та рівнем особистісної ( $r=0,61$ ) і реактивної тривожності ( $r=0,59$ ). Також у пацієнтів із ВДПК у стадії загострення відмічена кореляція між показниками об'єктивної шкали опитувальника О.М. Вейна та рівнем депресії ( $r=0,53$ ).

У пацієнтів із ВДПК у стадії загострення з переважанням симпатикотонії встановлено достовірно вищий рівень тривоги, тоді як у хворих з переважанням ваготонії був достовірно вищий рівень депресивних розладів ( $p < 0,05$ ).

У всіх обстежених із ВДПК у стадії загострення виявлений зворотний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) показників за опитувальником САН з показниками опитувальника О.М. Вейна. Тобто підтверджено наявність у пацієнтів із ВДПК взаємозв'язку між зниженням рівня самопочуття, активності і настрою та зростанням балів за опитувальником О.М. Вейна (як об'єктивної, так і суб'єктивної шкал).

**Рисунок 2** Вегетативний тонус у пацієнтів із ВДПК за об'єктивною шкалою опитувальника О.М. Вейна



### Висновки

Для пацієнтів із ВДПК характерними є прояви вегетативної дисфункції як у стадії загострення, так і в стадії ремісії. Порівняння результатів тестування в динаміці (при загостренні ВДПК та в ремісії) дозволило зробити висновок, що в стадії ремісії вираженість вегетативної дисфункції достовірно зменшується ( $p < 0,05$ ).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів із ВДПК в стадії загострення між кількістю балів, що отримані за об'єктивною шкалою опитувальника О.М. Вейна, та рівнем особистісної ( $r=0,61$ ) і реактивної тривожності ( $r=0,59$ ). У пацієнтів із ВДПК у стадії загострення відмічена кореляція між показниками об'єктивної шкали опитувальника О.М. Вейна та рівнем депресії ( $r=0,53$ ). У всіх обстежених з ВДПК у стадії загострення виявлений зворотний кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) показників за опитувальником САН з показниками опитувальника О.М. Вейна (як об'єктивної, так і суб'єктивної шкал).

Наявність вегетативних порушень у пацієнтів із ВДПК негативно впливає на перебіг захворювання, позначається на психоемоційному стані, знижує якість життя.

Досліджені характеристики стану ВНС у пацієнтів із ВДПК у стадії загострення та ремісії можуть бути використані як для удосконалення діагностики, так і для оптимізації підходів у терапевтичній практиці щодо пацієнтів із ВДПК.

### Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.



### Список використаної літератури

1. Абдуєва Ф.М. (2012) Вегетосудинна дистонія чи соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи серця? Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, № 998, с. «Медицина», вип. 23, с. 102–104.
2. Вейн А.М. (ред.) (2003) Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство для врачей. Мед. информ. агенство, Москва, 752 с.
3. Заседа Ю.И. (2013) Эволюция представлений о соматоформных расстройствах и психосоматических заболеваниях. Мед. психология, 4: 46–50.
4. Малярська Н.В. (2015) Вегетативні симптоми — психосоматичні розлади. Science and Education a New Dimension. Nat. Tech. Sci., 7(58): 21–23.
5. Морозова О.Г. (2008) Вегетативные дисфункции в общесоматической практике. Здоров'я України, 3: 51–52.
6. Budzyński J., Kłopotka M. (2014) Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. World J. Gastroenterol., 20(18): 5212–5225. DOI: dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5212.
7. Katoh K., Nomura M., Nakaya Y. et al. (2002) Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer. Aliment. Pharmacol. Ther., 16: 180–186.
8. Nomura M., Yukinaka M., Miyajima H. et al. (2000) Is autonomic dysfunction a necessary condition for chronic peptic ulcer formation? Aliment. Pharmacol. Ther., 14 (Suppl. 1): 82–86.

## Clinical characteristics of the state of the autonomic nervous system and their correlations with psychometric indicators in patients with duodenal ulcer in the stage of exacerbation and remission

O.V. Demydas, O.V. Tkachenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** *Aim:* to study the clinical characteristics of the state of the autonomic nervous system and their correlations with psychometric indicators in patients with duodenal ulcer in the

stage of exacerbation and remission. **Object and research methods.** A comprehensive examination of 84 patients with duodenal ulcer in the exacerbation stage and again during remission was carried out. The age of the patients was 25–60 years, the average age was  $39.90 \pm 1.29$  years. Patients were divided into two groups according to the presence of exacerbation or remission of the disease. The control group consisted of 30 practically healthy persons without somatic pathology. The comprehensive examination included a survey with an analysis of complaints, a clinical and neurological examination, a study of the vegetative status with the help of O.M. Vein questionnaire, neuropsychological testing, in particular, determination of the level of personal and reactive anxiety according to the Spielberger — Khanin scale, depression according to the Beck scale, assessment of well-being, activity and mood questionnaire. **Results.** When evaluating the subjective scale of the O.M. Vein questionnaire, filled by the patient himself, autonomic dysfunction was found in 76 (90.47%) patients in the exacerbation stage and in 51 (60.7%) in the remission stage of the disease. Objective symptoms of autonomic dysfunction assessed by a physician were found in 70 (83.3%) and 45 (53.5%) patients, respectively. A direct correlation between the number of points obtained according to the objective scale of the O.M. Vein questionnaire and the level of personal ( $r=0.61$ ) and reactive anxiety ( $r=0.59$ ) was found. In patients with duodenal ulcer in the exacerbation stage, a correlation was noted between the indicators of the objective scale of the O.M. Vein questionnaire and the level of depression ( $r=0.53$ ). An inverse correlation ( $p<0.05$ ) of the indicators according to the well-being, activity and mood questionnaire with the indicators of the O.M. Vein questionnaire (both objective and subjective scales) was found. **Conclusion.** In patients with duodenal ulcer, there are manifestations of autonomic dysfunction, both in the stage of exacerbation and remission of the disease. Comparison of test results in dynamics (in exacerbation of duodenal ulcer and in remission) made it possible to conclude that in remission the manifestations of autonomic dysfunction significantly decrease ( $p<0.05$ ).

**Key words:** duodenal ulcer, autonomic dysfunction, O.M. Vein questionnaire.

### Відомості про авторів:

Демидас Олена Василівна — аспірант кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Ткаченко Олена Василівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Демидас Олена Василівна  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: o.demydas@ukr.net

### Information about the authors:

Demydas Olena V. — PhD student of Neurology Department № 2 of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Tkachenko Olena V. — Full Professor, MD, Dr. Sc., Head of Department of Neurology № 2 of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Olena Demydas  
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9  
E-mail: o.demydas@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 27.07.2022

Прийнято до друку/Accepted: 16.08.2022

# Характеристика ішемічного інсульту залежно від прихильності пацієнтів до антигіпертензивної терапії

О.В. Кириченко

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

**Анотація. Мета:** аналіз окремих клінічних та інструментальних показників ішемічного інсульту (ІІ) з огляду на дотримання пацієнтами антигіпертензивної терапії (АГТ). **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 178 пацієнтів (96 (53,9%) чоловіків та 82 (46,1%) жінки віком 37–87 років) з підтвердженим ІІ та артеріальною гіпертензією (АГ) в анамнезі. Тяжкість інсульту оцінювали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), діагноз АГ встановлювали на підставі клінічних, інструментальних даних та даних медичної документації. Дотриманість пацієнтами АГТ встановлювали з анамнестичних даних, зі слів пацієнта або родичів та розглядали у трьох опціях: дотримувався АГТ постійно, час від часу, не дотримувався. **Результати.** Тяжкість інсульту за NIHSS становила  $10,5 \pm 0,42$  бала, що відповідає інсульту середньої тяжкості. Легкий перебіг інсульту найчастіше відмічали на фоні постійного прийому антигіпертензивних засобів — 28,1%, тоді як тяжкий перебіг найчастіше виникав саме на тлі відсутнього прийому ліків — 34,1%. Вогнища розміром  $>15$  мм найчастіше відмічали у пацієнтів, які не приймали АГТ, — 37 (42%). Лівопівкульна локалізація найчастіше виявлена у пацієнтів з постійним прийомом АГТ та на тлі відсутності АГТ — 17 (53,1%) та 44 (50,0%) відповідно. **Висновки.** Половина пацієнтів (50,0%) із АГ та ІІ не дотримувалися АГТ. Повторні інсульти або транзиторні ішемічні атаки найчастіше відмічали в групі періодичного прийому ліків або відсутньої АГТ — 34,5 та 40,0% відповідно. Найвищу частоту тяжких інсультів та розмір ішемічного вогнища  $>15$  мм частіше відмічали в групі без АГТ. Суттєвої різниці між частотою вогнищ розміром  $<10$  мм та рівнем дотриманості АГТ не виявлено. Зв'язку між дотриманістю АГТ та локалізацією інсульту не виявлено.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія.

## Вступ

Інсульт — друга причина смертності та основна причина інвалідизації населення в усьому світі. Поширеність інсульту зростає через старіння населення, окрім того, у країнах з низьким і середнім рівнем доходу інсульт усе частіше уражує осіб працездатного віку [1]. Одним із найбільш вагомих факторів ризику розвитку інсульту є артеріальна гіпертензія (АГ). Ймовірність виникнення інсульту поступово підвищується в міру підвищення артеріального тиску (АТ). Ризик інсульту поступово зростає при рівні АТ  $>115/75$  мм рт.ст. Згідно з даними дослідження J. Gorgui та співавторів (2014) підвищення систолічного АТ на 10 мм рт.ст. тісно пов'язано з підвищенням ризику виникнення ішемічного інсульту (ІІ) на 38% [2].

За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 1,28 млрд дорослих осіб віком 30–79 років у світі хворіють на АГ. Водночас близько половини пацієнтів із АГ не знають про своє захворювання і лише 21% дотримуються лікування. Недотримання пацієнтами з АГ регулярного прийому ліків достовірно підвищує ризик виникнення ІІ [3]. Крім того, призначення антигіпертензивної терапії (АГТ) під час неврологічних ускладнень АГ здатне вплинути на прогноз. Згідно з результатами дослідження T.P. Zonneveld та співавторів (2018) прийом антигіпертензивних засобів, розпочатий протягом 48 год після інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА), достовірно знижує ризик виникнення повторної цереброваскулярної події та смертності [5].

Отже, прихильність до АГТ залишається ключовим модифікуючим фактором у лікуванні АГ і у результаті — у зниженні ризику розвитку ІІ [4].

Мета дослідження: аналіз окремих клінічних та інструментальних показників ІІ з огляду на дотриманість пацієнтами АГТ. Досліджували такі показники, як структура дотримання АГТ серед пацієнтів з ІІ, зв'язок між дотриманням АГТ та частотою повторних судинно-мозкових подій із тяжкістю інсульту, локалізацією інсультного вогнища та його розміром.

## Об'єкт і методи дослідження

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 178 пацієнтів з підтвердженим ІІ та АГ в анамнезі: 96 (53,9%) чоловіків та 82 (46,1%) жінки віком 37–87 років, середній вік  $64,52 \pm 0,75$  року, медіана — 66 років. Тяжкість інсульту оцінювали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), діагноз АГ встановлювали на підставі клінічних, інструментальних даних та даних медичної документації.

Дотримання пацієнтами АГТ визначали з анамнестичних даних, зі слів пацієнта або родичів і розглядали у трьох опціях: не дотримувався лікування (не приймав лікарські засоби з моменту встановлення діагнозу АГ), лікувався час від часу (інколи проходив курс АГТ або приймав антигіпертензивний засіб «за потреби»), постійно дотримувався призначеного лікування.

Критерії включення в дослідження: підтверджений ІІ, в тому числі повторний; анамнез АГ; можливість контакту з пацієнтом протягом госпітального періоду або з його



родичами за умови наявності афазії у пацієнта; отримання інформації з медичної документації.

Статистичну обробку даних проводили з використанням непараметричних методів обробки даних за допомогою пакета програм статистичного аналізу «SPSS 13.0 для Windows».

### Результати та їх обговорення

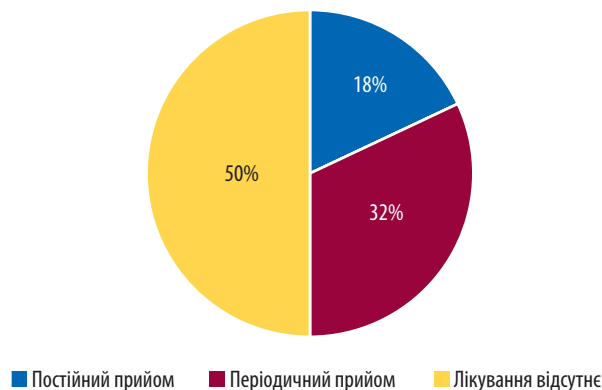
Серед 178 пацієнтів лише 32 (18%) дотримувалися безперервного лікування антигіпертензивними препаратами. За потреби приймали лікарські засоби 57 (32%) пацієнтів. Більшість вибірки (89 пацієнтів) становили хворі, які не застосовували АГТ взагалі ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Слід звернути увагу на те, що ІІ частіше виникав на тлі періодичного дотримання лікування або ж його повної відсутності — 82%. Із 178 пацієнтів у 55 (30,9%) це був повторний епізод, тобто, зі слів родичів та згідно з медичною документацією у пацієнтів був перенесений інсульт або ТІА в анамнезі. Аналіз залежності частоти повторної судинно-мозкової події від дотримання АГТ показав, що її частота серед тих, хто отримував лікування, становила 14 (25,5%), серед тих, хто періодично лікувався, — 19 (34,5%), не лікувався — 22 (40%). Тобто питома вага пацієнтів із повторним інсультом вища серед тих, хто не дотримувався АГТ.

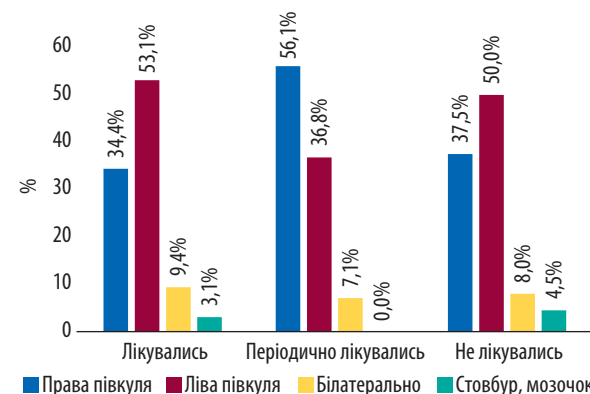
Середня оцінка тяжкості інсульту за NIHSS серед досліджуваної когорти хворих становила  $10,5 \pm 0,42$  бала, що відповідає інсульту середньої тяжкості. Легкий перебіг найчастіше відмічали в осіб, які дотримувалися постійної АГТ та з періодичним лікуванням, — 28,1 та 31,6% відповідно, тоді як серед пацієнтів, що не отримували АГТ, легкий перебіг відмічали у 22,7%. Середньої тяжкості інсульти найрідше виявляли в осіб з періодичним лікуванням — 38,6%, тоді як при постійному прийомі АГТ — 40,6% та при відсутності лікування — 43,2%. Тяжкий перебіг переважав серед пацієнтів, які не приймали АГТ, — 34,1%, тоді як при постійному та періодичному прийомі АГТ тяжкий перебіг відмічали рідше — 31,3 та 29,8% (таблиця).

Серед пацієнтів, які постійно дотримувалися АГТ, значно кількісно переважала лівопівкульна локалізація інсульту — 17 (53,1%), вогнище в правій півкулі — 11 (34,4%), білатеральна локалізація — 3 (9,4%), вогнище в стовбурі або мозочку — 1 (3,1%). Серед пацієнтів, які дотримувалися періодичного лікування, більше половини випадків становила правопівкульна локалізація — 32 (56,1%), вогнище в лівій півкулі — 21 (36,8%), білатеральні вогнища — 4 (7,1%) та жодного випадку інсульту в стовбурі і мозочку. Серед пацієнтів, які не дотримувалися АГТ, найчастіше відмічена лівопівкульна локалізація ішемічного вогнища — 44 (50%), права півкуля — 33 (37,5%), білатеральне ураження — 7 (8%), стовбур, мозочок — 4 (4,5%) (рис. 2).

**Рисунок 1** Дотримання АГТ пацієнтами з ІІ



**Рисунок 2** Локалізація інсульту залежно від прихильності до АГТ



Зв'язку між дотриманням АГТ та локалізацією інсульту не виявлено.

Вогнища розміром  $>15$  мм найчастіше виявляли у пацієнтів, які не приймали АГТ, — 37 (42%), тоді як при періодичному лікуванні — 16 (28,1%), а при постійному прийомі — 8 (25%) ( $p < 0,005$ ). Вогнища середнього розміру (10–15 мм) найчастіше відмічали на тлі постійного дотримання АГТ — 19 (59,4%), тоді як при періодичному дотриманні — 29 (50,9%), без АГТ — 34 (38,6%) (рис. 3). Суттєвої різниці між частотою вогнищ  $<10$  мм та рівнем дотримання АГТ не виявлено.

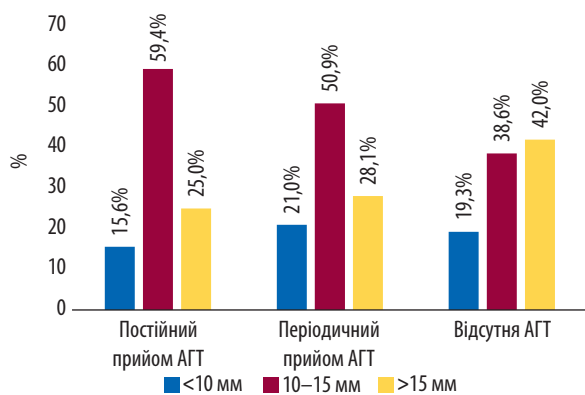
### Висновки

1. Половина пацієнтів (50,0%) з АГ та ІІ не дотримувалися АГТ.
2. Повторні інсульти або ТІА найчастіше відмічали в групах періодичного прийому ліків або за відсутності АГТ — 34,5 та 40% відповідно.

**Таблиця** Структура дотримання АГТ у хворих з інсультом різного ступеня тяжкості за NIHSS

Дотримання АГТ	Ступінь неврологічного дефіциту за NIHSS							
	Легкий		Середній		Тяжкий		Усього	
	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%
Дотримувалися постійно	9	28,1	13	40,6	10	31,3	32	18,1
Дотримувалися періодично	18	31,6	22	38,6	17	29,8	57	32,2
Не дотримувалися	20	22,7	38	43,2	30	34,1	88	49,7
Усього	47	100	73	100	47	100	177	100

Рисунок 3 Розмір вогнища залежно від дотримання АГТ



3. Найвищу частоту тяжких інсультів та розмір ішемічного вогнища >15 мм частіше виявляли в групі без АГТ.

4. Не встановлено суттєвої різниці між частотою вогнищ розміром <10 мм та рівнем дотримання АГТ.

5. Не виявлено зв'язку між дотриманням АГТ та локалізацією інсульту.

#### Список використаної літератури

- Katan M., Luft A. (2018) Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*, 38(02): 208–211. doi:10.1055/s-0038-1649503.
- Gorgui J., Gorshkov M., Khan N. (2014) Hypertension as a Risk Factor for Ischemic Stroke in Women. *Canadian J. Cardiol.*, 30(7): 774–782. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.01.007.
- Lee H.J., Jang S., Park E. (2017) Effect of adherence to antihypertensive medication on stroke incidence in patients with hypertension: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*, 7(6). doi: 10.1136/bmjopen-2016-014486.
- Peacock E., Krousel-Wood M. (2017) Adherence to Antihypertensive Therapy. *Medical Clinics of North America*, 101(1): 229–245. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.005.
- Zonneveld T.P., Richard E., Vergouwen M.D. (2018) Blood pressure — lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2.

#### Відомості про автора:

Кириченко Олена Володимирівна — аспірант кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. ORCID: orcid.org/0000-0001-6752-806X

#### Адреса для кореспонденції:

Кириченко Олена Володимирівна  
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56  
E-mail: elenakirichenkow@gmail.com

## The characteristics of ischemic stroke depends on patients' compliance to antihypertensive therapy

O.V. Kyrychenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Abstract. Objective:** to analyze individual clinical and instrumental characteristics of ischemic stroke (IS) depending on patients' compliance to antihypertensive therapy. **Materials and methods.** Complex clinical and neurological examination of 178 patients: 96 men (53.9%) and 82 women (46.1%) aged 37 to 87 years with acute IS and documented history of arterial hypertension was provided. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The diagnosis of hypertension was based on data from clinical, instrumental examination and medical documentation. Adherence to antihypertensive therapy (AHT) was considered in 3 options: constantly taking AHT, taking AHT time to time, did not take AHT. **Results.** Severity of IS by the NIHSS was  $10.5 \pm 0.42$  points, which corresponds to a stroke of moderate severity. A mild stroke more often occurred in patients with constant AHT — 28.1%, while a severe stroke occurred more often in patients without AHT at all — 34.1%. Ischemic foci larger than 15 mm were most common in patients without AHT — 37 (42%). Left hemisphere localization of stroke occurred more often in patients with constant AHT and without AHT — 17 (53.1%) and 44 (50%), respectively. **Conclusions.** Half of the patients (50.0%) with arterial hypertension and IS did not take AHT. Recurrent strokes or transient ischemic attacks were most common in intermittent or absent AHT groups — 34.5 and 40.0%, respectively. Severe strokes and the size of the ischemic focus more than 15 mm more often observed in group of patients without AHT. There was no significant difference between the frequency of foci up to 10 mm and the level of adherence to AHT. The relationship between adherence to AHT and localization of stroke wasn't found.

**Key words:** ischemic stroke, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

#### Information about the author:

Kyrychenko Olena V. — PhD student of Neurology Department of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. ORCID: orcid.org/0000-0001-6752-806X

#### Address for correspondence:

Olena Kyrychenko  
21018, Vinnytsia, Pirogov str., 56  
E-mail: elenakirichenkow@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 15.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 16.08.2022



# Характеристика гемодинамічних показників та якості життя у хворих на стабільну стенокардію з післяінфарктним кардіосклерозом із наявними факторами ризику та різними варіантами серцевої недостатності

В.А. Скибчик<sup>1</sup>, Я.В. Мизак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

<sup>2</sup>Лікарня Святого Пантелеймона першого територіального медичного об'єднання міста Львова, Львів, Україна

**Анотація. Мета:** оцінити гемодинамічні, лабораторно-інструментальні показники та якість життя, а також провести кількісний аналіз факторів ризику у хворих на стабільну стенокардію (СС) з післяінфарктним кардіосклерозом (ПІК) та різними варіантами серцевої недостатності. **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження включили 28 хворих зі СС II–III функціонального класу з ПІК (1-ша група) та 32 хворих зі СС II–III функціонального класу без ПІК (2-га група). Спостереження тривало протягом 6 міс. **Результати.** У хворих 1-ї групи такі фактори ризику, як тютюнопаління, цукровий діабет 2-го типу, гіперхолестеринемія, переважають над такими у хворих 2-ї групи ( $p < 0,05$ ), окрім артеріальної гіпертензії, яка у 2-й групі є достовірно вищою на 7%, ніж у 1-й ( $p < 0,05$ ). У всіх хворих, яким діагностовано цукровий діабет 2-го типу, переважала діастолічна дисфункція (ДД) 1-го типу (1-ша група — 68,75%, 2-га — 66,60%). Гемодинамічні показники у хворих протягом 6-місячного спостереження достовірно нижчі у групі зі СС без ПІК порівняно з групою зі СС з ПІК. Якість життя, за даними опитувальників MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) та SAQ (Seattle Angina Questionnaire), значно гірша у хворих зі СС та ПІК, ніж зі СС без ПІК. При проведенні ехокардіографічного обстеження виявлено, що у пацієнтів 1-ї групи частіше виявляли ДД 1-го та 2-го типу (12 (42,8%) і 13 (46,4%) пацієнтів відповідно). В осіб 2-ї групи достовірно частіше відмічали ДД 1-го типу (22 (68,75%) пацієнти), тоді як ДД 2-го типу зафіксована лише у 9 (28%) хворих ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія, хронічна серцева недостатність, фактори ризику, якість життя.

## Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — найбільш важлива причина смертності серед дорослого населення в усіх цивілізованих країнах світу. У більшості випадків (~95%) основними причинами розвитку ІХС є анатомічно атеросклеротичний або функціональний стеноз епікардіальних судин або мікросудинна дисфункція [1]. Результати наукових досліджень у сфері патофізіології ІХС сприяли зниженню рівня летальності, але ІХС залишається однією з провідних причин смерті у світі [2].

Однією з основних форм ІХС є стабільна стенокардія (СС), яка може мати відносно доброякісний перебіг протягом багатьох років. Однак індивідуальний прогноз окремого хворого зі СС може значною мірою варіювати залежно від його основних клінічних, функціональних та анатомічних характеристик.

Існує цілий ряд основних факторів ризику (ФР) розвитку ІХС: дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), тютюнопаління, низька фізична активність, ожиріння, стрес тощо. Вагомим ФР розвит-

ку ІХС є ЦД. За даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation — IDF), у 2013 р. у світі налічували 382 млн хворих на ЦД, що становило 8,3% населення [3]. Також на сьогодні значного поширення як одного з основних ФР набуває тютюнопаління. Ця згубна звичка зумовлює 650 тис. випадків смерті серед європейського населення щорічно, а в Україні — 120 тис. Не менш поширеною нозологією, яка виступає як етіологічний ФР розвитку ІХС, є АГ, частота виявлення якої серед дорослого населення в усьому світі становить 22%. За оцінками експертів, у 2025 р. у світі число осіб із підвищеним артеріальним тиском (АТ) досягне 1,6 млрд [1].

Знання ФР, їх клінічних проявів та практичне втілення підходів до їх корекції є ключовим елементом профілактики і лікування ІХС та в подальшому явищ хронічної серцевої недостатності (СН).

Предметом багатьох наукових пошуків є створення ефективного інструменту скринінгу безсимптомної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), яка, зокрема, виникає на ранніх етапах СС. У зв'язку з цим має значення визначення неактивної (N-термінальної) частини поліпептид-

ного попередника натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) [4–6].

Дані Фремінгемського дослідження (Framingham Heart Study) свідчать, що серед хворих на СС 2-річна частота розвитку гострого інфаркту міокарда та смерті від ІХС становить 14,3 і 5,5% для чоловіків та 6,2 і 3,8% — жінок відповідно [7]. Тож оцінка прогнозу є важливою складовою у веденні хворих із СС.

Мета: оцінити гемодинамічні, лабораторно-інструментальні показники, якість життя і провести кількісний аналіз ФР у хворих на СС з післяінфарктним кардіосклерозом (ПІК) та різними варіантами СН.

### Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включили 28 хворих із СС II–III функціонального класу (ФК) з ПІК (1-ша група; середній вік 56,8±6,7 року; 72,8% чоловіків та 27,2% жінок) та 32 хворих із СС II–III ФК без ПІК (2-га група; середній вік 52,3±4,2 року; 62,5% чоловіків та 37,5% жінок). Спостереження тривало протягом 6 міс.

Оцінку гемодинамічних показників проводили методом добового моніторування АТ (ДМАТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Проведена ехокардіографія (ехоКГ) з визначенням параметрів діастолічної (ДД) та систолічної дисфункції (СД) ЛШ. За показниками трансмітрального кровотоку, а саме співвідношення раннього (Е) та пізнього діастолічного (А) наповнення, хворі поділені на дві підгрупи: ДД 1-го і 2-го типу, відповідно при 1-му типі Е/А < 1 (порушення релаксації ЛШ), при 2-му — Е/А 1–2 (псевдонормальний тип). Пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ (≤40%) класифікували як пацієнтів із СД ЛШ.

Також проводили оцінку легеневої гіпертензії у хворих обох груп, визначаючи час прискорення систолічного потоку в легеневій артерії. Визначали рівень NT-proBNP як маркер СН у крові за допомогою імуноферментного аналізу.

Проведене анонімне опитування щодо якості життя хворих із СН за допомогою опитувальника MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), а також опитувальника якості життя SAQ (Seattle Angina Questionnaire). SAQ складається з 19 запитань, об'єднаних у 5 шкал, що дозволяє оцінити найважливіші аспекти якості життя хворих із ІХС: обмеження фізичних навантажень (physical limitation), стабільність нападів (angina stability), частота нападів (angina frequency), задоволення лікуванням (treatment satisfaction) та ставлення до хвороби (disease perception). Анкетування проводили на 6–7-й день лікування в кардіологічному стаціонарі.

Усі пацієнти отримали патогенетичну медикаментозну терапію, а саме: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори β-адренорецепторів, антитромбоцитарні препарати, статини та нітрати. В окремих випадках хворі 2-ї групи, особливо із СД ЛШ, із вираженим набряковим синдромом отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та петльові діуретики. Крім того, 94,8% пацієнтів 2-ї групи з ЦД 2-го типу застосовували пероральні антигіперглікемічні препарати (емпагліфлозин, гліклазид, метформін), 5,4% — інсулін.

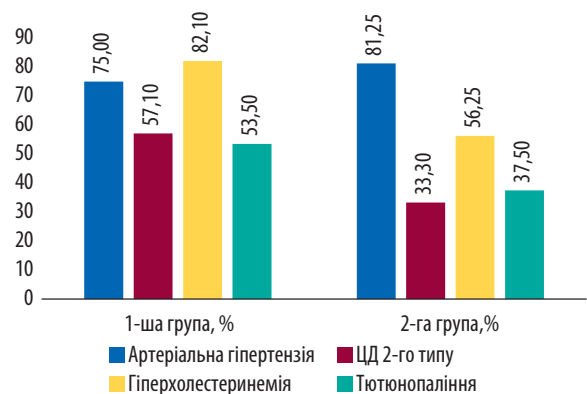
У 1-й групі попередньо 12 (42,8%) хворим проведено стентування коронарних артерій, 5 (17,8%) — аортокоронарне шунтування, 11 (39,3%) пацієнтам інвазивне втручання не проведено у зв'язку з відсутністю показань або відмовою від процедури.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартних прикладних програм статистичного аналізу «Microsoft Office Excel 2007» і «StatSoft Statistica 6.0».

### Результати та їх обговорення

В обох групах виявлено кілька ФР розвитку ІХС. У 1-й групі АГ виявлена у 21 (75,0%), ЦД 2-го типу — у 16 (57,1%), гіперхолестеринемія — у 23 (82,1%), тютюнопаління — у 15 (53,5%) пацієнтів, у 2-й групі — у 26 (81,25%), 6 (33,3%), 18 (56,25%) та 12 (37,5%) осіб відповідно. У хворих 1-ї групи наявність ФР кількісно домінує над такими хворими 2-ї групи (ЦД 2-го типу — на 23,8%, гіперхолестеринемія — на 25,8%, тютюнопаління — на 16%) ( $p < 0,05$ ), окрім АГ, частота якої у 2-й групі вища на 7% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Рисунок 1 ФР розвитку ІХС у хворих зі СС II–III ФК і ПІК та зі СС II–III ФК без ПІК



При аналізі результатів ДМАТ у хворих обох груп проаналізовані середні показники систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ). У хворих 1-ї групи середній САТ на початку лікування вищий на 3%, ніж у 2-й групі, відповідно ДАТ у 1-й групі вищий на 5%, ніж у хворих 2-ї групи ( $p < 0,05$ ). Протягом 6 міс прийому антигіпертензивних препаратів (комбінація блокаторів β-адренорецепторів та іАПФ) більш позитивну динаміку відмічали у хворих 2-ї групи. При визначенні добового індексу хворі обох груп належали до non-dipper, хоча недостатнє зниження АТ вночі у 2-й групі після 6 міс варіювало в межах dipper (10,6±5,05 мм рт.ст.), тоді як у хворих із СС та ПІК утримувалося на рівні non-dipper (табл. 1). Середня ЧСС в обох групах знизилася на фоні прийому антигіпертензивних препаратів.

З урахуванням комбінованої антигіпертензивної терапії ЧСС знизилася на 2% у 1-й і на 5% — у 2-й групі ( $p < 0,01$ ). Зазначимо, що у 12% пацієнтів 1-ї групи відмічали постійну форму фібриляції передсердь (ФП), у 2-й групі — у 8%. Не менш важливим показником погіршення якості життя пацієнтів 1-ї групи був ЦД 2-го типу, який майже вдвічі переважає над показником 2-ї групи (57,1 і 33,3% відповідно) ( $p < 0,01$ ).

При проведенні ехоКГ виявлено, що у пацієнтів 1-ї групи частіше відмічали ДД 1-го та 2-го типу (12 (42,8%) і 13 (46,4%) пацієнтів відповідно) (табл. 2). В осіб 2-ї групи достовірно частіше відмічали ДД 1-го типу (22 (68,75%) пацієнти), в той час як ДД 2-го типу виявлена лише у 9 (28%) хворих ( $p < 0,05$ ). У 5 (17,8%) пацієнтів 1-ї групи відмічали знижену систолічну функцію ЛШ (середня ФВ ЛШ 38,4±6,6%), у той час як у 2-й групі знижену ФВ ЛШ (41,4±4,2%) виявляли лише у 2 (6,25%) осіб.



**Таблиця 1** Оцінка гемодинамічних показників та їх динаміка у хворих зі СС II–III ФК та ПІК (1-ша група) та зі СС без ПІК (2-га група) на фоні прийому антигіпертензивних препаратів

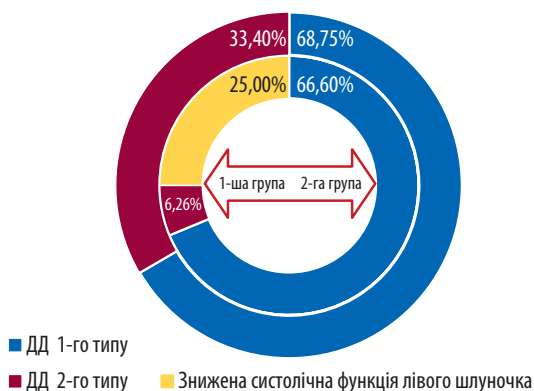
ДМАТ	1-ша група (n=28)	2-га група (n=32)	p	1-ша група (n=28) через 6 міс	2-га група (n=32) через 6 міс	p
САТ середній, мм рт.ст.	137,19±7,1	129,2±13,2	<0,01	134,94±12,5	122,6±7,3	<0,01
ДАТ середній, мм рт.ст.	86,56±8,7	78,15±9	<0,01	80,3±6,2	74,1±5,8	<0,05
ЧСС середня, уд./хв	76,7±8,1	77,9±9,6	<0,05	72,03±7,04	71,5±12,3	<0,01
Добовий індекс середній	6,05±4,09	3,71±3,9	<0,01	7,95±4,9	10,6±5,05	<0,01

**Таблиця 2** Показники ехоКГ пацієнтів зі СС II–III ФК і ПІК (1-ша група) та СС II–III ФК без ПІК (2-га група)

Показник	1-ша група (n=28)	2-га група (n=32)	p
ЛШ, см	5,1±0,4	4,1±0,4	<0,01
Правий шлуночок, см	2,6±0,3	2,4±0,2	<0,05
Ліве передсердя, см	4,4±0,6	3,9±1,8	<0,01
ФВ ЛШ, %	42,4±6,6	51,4±4,2	<0,01
Тас (час прискорення потоку в легеневої артерії), м/с	84,2±5,6	96±4,8	<0,05
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м <sup>2</sup>	84,5±6,2	88,9±6,8	<0,01
E/A	0,89±0,9	1,5±0,9	<0,01

У зв'язку зі збільшенням розмірів правого шлуночка (2,6±0,3 см) та показників Тас (84,2±5,6 м/с) у 21 (75,0%) хворого 1-ї групи виявлено помірну легенево-гіпертензію. Також у 12 (42,8%) пацієнтів 1-ї групи виявлені порушення ритму серця у вигляді постійної форми ФП, що, у свою чергу, відповідало збільшеним розмірам лівого передсердя (4,4±0,6 см), тоді як у 2-ї групі постійна форма ФП зафіксована лише в 1 пацієнта (p<0,05).

Зазначимо, що в обох групах пацієнтів за наявності коморбідного ЦД 2-го типу переважала ДД 1-го типу (рис. 2).

**Рисунок 2** Кількісне співвідношення пацієнтів 1-ї та 2-ї груп із ЦД 2-го типу відповідно до ДД і СД ЛШ**Таблиця 4** Оцінка якості життя у пацієнтів зі СС II–III ФК та ПІК (1-ша група) та зі СС без ПІК (2-га група)

Показник	1-ша група (n=28)	2-га група (n=32)	1-ша група (n=28) через 6 міс	2-га група (n=32) через 6 міс
MLHFQ	77,6±18,2	52,4±14,8	70,2±14,4	25,7±15,4
SAQ-PL (обмеження фізичних навантажень)	37,5±18,8	44,9±15	41,2±12,6	62,8±14,8
SAQ-AS (стабільність нападів)	35,9±21,9	53,5±24,4	42,1±11,9	63,5±24,8
SAQ-AF (частота нападів)	28,4±18,6	38,2±16,3	27,4±19,6	57,2±15,3
SAQ-TS (сприйнятливості лікування)	42,6±23,5	48,8±18,1	55,6±17,5	64,2±15,2
SAQ-DP (ставлення до хвороби)	50,7±25,7	28,2±15,5	54,6±15,8	46,6±14,8

Результати проаналізованих опитувальників MLHFQ (при хронічній СН) та SAQ, продемонстрували дещо закономірний перебіг хвороби, особливо у пацієнтів 1-ї групи, де ознаки СН та стенокардії мали більш виражений характер. Не менш кульмінаційний елемент у погіршенні якості життя пацієнтів 1-ї групи відіграли ФР, особливо ЦД 2-го типу, котрий майже вдвічі переважає над показником у 2-ї групі (1-ша група 57,1% і 33,3% — 2-га група) і, як результат, у 1-й групі виявлено 17,8% пацієнтів зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ — 38,4±6,6%).

За результатами анкетування MLHFQ, якість життя пацієнтів зі СС без ПІК (52,4±14,8) є кращою, ніж у хворих 1-ї групи (77,6±18,2) (p<0,01). При повторному опитуванні результати більш сприятливі у 2-ї групі, оскільки рівень якості життя значно покращився (25,7±15,4). При оцінці кожного підпункту шкали SAQ відмічали позитивну тенденцію до покращення якості життя у хворих 2-ї групи — на 15,7% і 1-ї групи — на 6% (p<0,01).

Враховуючи віковий діапазон пацієнтів, який не перевищує 75 років, рівень NT-proBNP в обох групах є вищим за показники норми (0–75 років — 0–125 пг/мл, >75 років — 0–450 пг/мл) включно з пацієнтами 2-ї групи, в яких домінують ДД ЛШ 1-го та 2-го типу, та водночас він достовірно нижчий, ніж у пацієнтів 1-ї групи (p<0,05) (табл. 3) і певною мірою корелює з показниками MLHFQ, де прояви СН не настільки виражені. Певна прогностична цінність цього показника інформативна і для пацієнтів відповідно до опитувальника SAQ, оскільки згідно з результатами даного анкетування рівень якості життя покращився з боку стенокардитичної симптоматики, особливо у пацієнтів 1-ї групи (табл. 4).

**Таблиця 3** Рівень NT-proBNP у пацієнтів зі СС II–III ФК та ПІК (1-ша група) та зі СС без ПІК (2-га група)

Показник	1-ша група (n=28)	2-га група (n=32)	p
NT-proBNP, пг/мл	318,3±21,6	265,8±23,7	<0,01

Протягом 6-місячного періоду у 1-й групі виникли пароксизм ФП у 3 (10,7%), повторний інфаркт міокарда — у 1 (3,6%) та повна атріовентрикулярна блокада —

у 2 (7,2%) пацієнтів. У 2-й групі протягом зазначеного періоду і на момент перебування у стаціонарі серцево-судинних ускладнень не виявлено.

### Висновки

У пацієнтів зі СС та ПІК (1-ша група) кількість таких ФР, як тютюнопаління, ЦД 2-го типу, гіперхолестеринемія, переважає над показниками хворих зі СС без ПІК (2-га група) ( $p < 0,05$ ), окрім АГ, частота виявлення якої в 2-й групі достовірно вища на 7%, ніж у 1-й групі ( $p < 0,05$ ).

Гемодинамічні показники у хворих протягом 6-місячного періоду спостереження достовірно нижчі у групі зі СС без ПІК порівняно з групою зі СС з ПІК (САТ —  $p < 0,05$ ; ДАТ —  $p < 0,05$ ; ЧСС —  $p < 0,01$ ).

У хворих із ЦД 2-го типу та СС домінує ДД 1-го типу (1-ша група — 68,75%, 2-га — 66,6%), при цьому у 6 (25,0%) хворих зі СС та перенесеним інфарктом міокарда (1-ша група) діагностовано знижену систолічну функцію ЛШ.

Рівень NT-proBNP у пацієнтів зі СС без ПІК ( $265,8 \pm 23,7$  пг/мл) близький до показників хворих зі СС з ПІК ( $318,3 \pm 21,6$  пг/мл), що, у свою чергу, пояснюється наявністю початкових розладів ЛШ (ДД 1-го та 2-го типу) у 2-й групі.

Якість життя, за даними опитувальників MLHFQ та SAQ, значно гірша у хворих зі СС та ПІК, ніж у хворих зі СС без ПІК.

### Список використаної літератури

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. (2020) 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 41(3): 407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Ammirati E., Moroni F., Norata G.D. et al. (2015) Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 15 p. http://dx.doi.org/10.1155/2015/718329.
3. International Diabetes Federation (2013) *IDF Diabetes Atlas*, 6th ed.
4. Teodorovich N., Krakover R., Vered Z. (2008) B type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker. *I.M.A.J.*, 10(2): 152–153.
5. Salah K., Stienen S., Pinto Y., Tijssen J.G.P. (2019) Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart*, 105(15): 1–8.
6. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H. et al. (2018) Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.*, 39: 1770–1780.
7. Murabito J.M., Evans J.C., Larson M.G., Levy D. (1993) Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation*, 88: 2548–2555.

### Відомості про авторів:

Скибчик Василь Антонович — доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету, Львів, Україна.

Мизак Ярослав Васильович — аспірант кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, лікар-кардіолог Лікарні Святого Пантелеймона першого територіального медичного об'єднання міста Львова, Львів, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Скибчик Василь Антонович  
79031, Львів, вул. Стрийська, 292  
E-mail: profvas292@gmail.com

## Characteristics of hemodynamic parameters and quality of life in patients with stable angina with postinfarction cardiosclerosis with available risk factors and different variants of heart failure

V.A. Skybchik<sup>1</sup>, Y.V. Myzak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>St. Panteleimon Hospital of the First Territorial Medical Association of Lviv, Lviv, Ukraine

**Abstract.** *The aim* was to assess hemodynamic, laboratory and instrumental indicators and quality of life and to conduct quantitative analysis of risk factors in patients with stable angina (SA) with postinfarction cardiosclerosis (PIC) and various variants of heart failure. **Object and methods of research.** The study involved 28 patients with SA II–III functional class with PIC (1st group; mean age  $56.8 \pm 6.7$  years; 72.8% of men and 27.2% of women) and 32 patients with SA II–III functional class without PIC (2nd group; average age  $52.3 \pm 4.2$  years; 62.5% of men and 37.5% of women). The observation lasted for 6 months. **Results.** In patients with SA and PIC (1st group) such risk factors as: smoking, type 2 diabetes, hypercholesterolemia predominate over patients with SA without PIC (2nd group) ( $p < 0.05$ ), except for hypertension, which in the 2nd group is significantly higher by 7% than in the 1st group ( $p < 0.05$ ). In all patients with type 2 diabetes diastolic dysfunction (DD) type I prevailed (1st group 68.75%, 2nd group 66.60%). Hemodynamic parameters in patients during the 6-month follow-up were significantly lower in the group with SA without PIC compared with the group with SA with PIC. Quality of life according to the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire and Seattle Angina Questionnaire is significantly worse in patients with SA and PIC than in patients with SA without PIC. When conducting an echocardiographic examination, it was found that DD type 1 and type 2 were more often observed in patients of the 1st group (12 (42.8%) and 13 (46.4%) patients, respectively). DD type 1 was significantly more common in the 2nd group (22 (68.75%) patients), while DD type 2 was present only in 9 (28%) patients ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** coronary heart disease, stable angina, chronic heart failure, risk factors, quality of life.

### Information about the authors:

Skybchik Vasil A. — doctor of medical sciences, professor of the Department of Family Medicine of the Faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Myzak Yaroslav V. — postgraduate student of the Department of Family Medicine of the Faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, cardiologist at the St. Panteleimon Hospital of the First Territorial Medical Association of Lviv, Lviv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Vasil Skybchik  
79031, Lviv, Stryyska str., 292  
E-mail: profvas292@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 11.08.2022

Прийнято до друку/Accepted: 25.08.2022

# Відгук на монографію колективу авторів О.П. Мінцера, М.М. Потяженко, Г.В. Невоїт «Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин»\* у двох томах

У монографії узагальнено концептуальну систему поглядів на роль електромагнітних полів та обґрунтовано наукову необхідність подальшого вивчення можливості використання отриманих знань у клінічній медицині. Автори представили дані щодо послідовного викладення трансдисциплінарних і фундаментальних наукових даних про електромагнітні явища в живих біологічних системах з урахуванням ієрархічних рівнів їх будови на атомарно-молекулярному та клітинному рівнях.

Другий том присвячено цій самій проблемі, але на тканинному, органному та організменному рівнях системної організації живих біологічних систем.

У роботі успішно виконана спроба поєднати відомі сучасні фізичні факти та передумови утворення електромагнітного поля в біологічних об'єктах. Так, при описі фізичних передумов на атомарному рівні надана інформація про будову матеріальних об'єктів відповідно до квантової теорії поля, принципів частотно-хвильового дуалізму. При аналітичному описі молекулярного рівня представлено надзвичайно важливі узагальнення фундаментальних основ стосовно механізмів передачі енергії, відомих сучасних моделей передачі енергії між біополімерами, а також ролі води у функціонуванні живих біологічних систем. Створена концепція магнітоелектрохімічної теорії обміну речовин, яка містить 12 сформульованих постулатів та 4 висновки атомарного рівня; 26 постулатів та 6 висновків молекулярного рівня; 12 постулатів та перспективну модель механізму універсальної магнітоелектричної мембранної генерації клітинного рівня щодо магнітоелектричної будови та функціонування біологічних систем.

Матеріали, які представлено в монографії, свідчать про те, що авторами опрацьовано новий міждисциплінарний науковий напрямок, який сприятиме поглибленню фундаментальних основ системної медицини, підвищенню ефективності профілактичних та лікувальних заходів при різноманітній патології. Впровадження в медичну практику наукоємних технологій, що базуються на врахуванні отриманих даних, та завдяки трансформації існуючої наукової парадигми з позицій системної медицини здається, на думку рецензента, своєчасним, актуальним і перспективним для медицини сьогодення.

Монографія є фрагментом виконання ініціативних науково-дисциплінарних робіт за такими темами: «Розробка алгоритмів і технологій впровадження здорового способу життя у хворих неінфекційними захворюваннями на підставі вивчення психоемоційного статусу» (№ державної реєстрації 0116U007798) та «Розробка алгоритмів і технологій запровадження здорового способу життя у хворих на неінфекційні захворювання на підставі вивчення функціонального статусу»

(№ державної реєстрації 0121U108237). Виконання цих наукових робіт у запланованому обсязі може покращити результати лікування багатьох захворювань людини, а впровадження напрацьованих технологій сприятиме їх попередженню.

У цілому виконана робота має велике значення для популяризації концепції квантової медицини, зближення уявлень про біологічні об'єкти з погляду фізики та біології, імплементації отриманих знань у лікувальну практику.

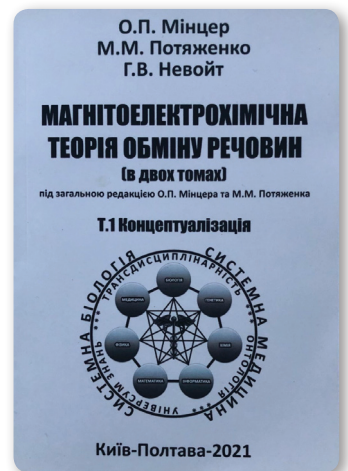
В якості побажань щодо продовження наукового пошуку, на мою думку, було б доцільним врахувати інформаційну складову біомолекул та їх роль у життєзабезпеченні біологічних об'єктів, взаємозв'язок таких важливих характеристик, як «інформативність, енергія та матеріальний субстрат», більш поглиблене вивчення кількісних показників цих характеристик, напрацювання реальних медичних технологій фізичного впливу на біологічні процеси регенерації, пухлинного росту та дегенеративні процеси в тканинах людського організму. Деякою мірою такому підходу сприятиме вивчення властивостей рідких кристалів біологічних мембран (білки, жирні кислоти, холестерин та похідні від них речовини) в умовах їх перетворень.

Такі фундаментальні дослідження із залученням комп'ютерних технологій дозволять створити істинну кількісну модель можливих перетворень біологічних об'єктів у процесі їх життєдіяльності.

У монографії представлені власні напрацювання з означеної тематики, цілком зрозумілі для науковців з питань квантової біології та медицини, які потребують подальшого вивчення та популяризації серед медичних працівників практичної ланки охорони здоров'я.

**З глибокою повагою до колективу авторів монографії та результату наукової діяльності директор ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», академік НАМН України В.В. Бойко**

\*Ознайомитися з електронною версією книги можна за посиланням: [repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/16848/1/MagnitoElectroChemicalTheoria\\_T1.pdf](https://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/16848/1/MagnitoElectroChemicalTheoria_T1.pdf).





# 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

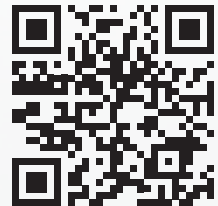
Надіслати рукопис і отримати відповіді на всі запитання, пов'язані з публікацією (можливість публікації, терміни, результати рецензування, оплата тощо):

**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 —





# ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

## КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ



### Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ



### ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



## ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію  
ниркової недостатності та знижує загальну смертність  
у пацієнтів з ХХН<sup>1\*</sup>

ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нірок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного котранспортера глюкози 2 типу.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

\* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua> дані на 20.06.2022.

**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин).<sup>\*</sup> Склад:** діюча речовина: дапагліфозин. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 6.15 або 12.30 мг дапагліфозину пропранолілу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BD01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, як монотерапія, коли застосування метформину вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; – у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Хронічна хвороба нірок** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нірок. **Прогноз.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.\*** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CHF дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. **Хронічна хвороба нірок** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нірок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція доз залежно від функції нірок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнти з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція доз не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.\*** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нірок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування.\*** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозинном пацієнтів з ШОФ <25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфозину зникається, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШОФ) <45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нірок. Тому, якщо показник ШОФ <45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гіпемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нірок у пацієнтів без альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких надання артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть привести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід припинити, лікування дапагліфозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечі може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або урогенітиту може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурун, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. **Діти.** Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до <18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. **Інформація представлена у скороченому вигляді.** Для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, рідного або відомо знайомого побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazenca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за покликанням: <https://contactazmedical.astrazenca.com/content/azmedical-ukraine/uk/amp-form.html> (вибрати мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залиги, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazenca.com/content/azmedical-ukraine/uk/amp-form.html> (вибрати опцію «залиг медичної інформації»). Також, залиги можна відправити електронною поштою: [Ukraine-MedInfo@astrazenca.com](mailto:Ukraine-MedInfo@astrazenca.com) «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2013-2022**

UA-3507 Approved June 2022

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.



# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4,6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р.п. МОЗ України. Глюкофаж: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France, Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997; 103(6): 6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25(2): 515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р.п. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346: 393–403.