

«ЛІКИ УКРАЇНИ»

№ 1 (267) 2023

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.

Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнецова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Феценко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гіоргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 13.02.2023 р.

Адреса редакції та видавця: 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45. тел. (044) 246-09-60, 246-09-61
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2023

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2023

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2023



«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 1 (267) 2023

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

Chief editor: Barna O. M.**Editorial Council**

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetutneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskiy B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskiy B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»**Certificate of state registration of a legal entity** KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 13.02.2023

Editorial office and publisher address: 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

Published in LLC«Drukarnia«Litera» 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, Russian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

Head of the publications department: Ya. Korost**Production editor:** D. Motruk**Design and layout:** LLC «Medix Group»**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2023

© LLC «MEDIX Group», 2023

Зміст

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

ПЕЛЬОВІ ДІУРЕТИКИ – ПРАВИЛА ПРИЗНАЧЕННЯ ПРИ ЗАСТІЙНІЙ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ П. О. Лазарев	5
---	---

НЕДООЦІНЕНІ ГРАНИ МЕТФОРМІНУ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ПРЕДІАБЕТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ В СВІТЛІ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ О. О. Погребняк	8
--	---

МАРКЕР ТУБУЛЯРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ – ЛІПОКАЛІН, АСОЦІЙОВАНИЙ З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ О. М. Біловола, І. І. Князькова	14
---	----

БЕЗПЕЧНІСТЬ ЧАСТО ВЖИВАНИХ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ САМОЛІКУВАННІ ПРИ COVID-19	19
---	----

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СИНБІОТИКА МАКСИБАЛАНС У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ СИНДРОМУ НАДМІРНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ В ТОНКІЙ КИШЦІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ ТОВСТОЇ КИШКИ З ДІАРЕЄЮ Л. О. Матяш	26
--	----

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ З ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ЗІ ШЛУНОЧКОВИМИ АРИТМІЯМИ А. В. Жадан, О. В. Радченко	31
--	----

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ	40
--	----

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ВОЄННОГО ЧАСУ	42
---	----

ДОПОМОГА УКРАЇНІ ВІД ВСЕСВІТНЬОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ПІД ЧАС ВІЙНИ	43
---	----

ПЛАНОВІ ТА ПОЗАПЛАНОВІ ПЕРЕВІРКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО БІЗНЕСУ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ	44
---	----

ЗАПРАЦЮВАВ Е-РЕЄСТР ВІДПОВІДАЛЬНИХ ЗА ВВЕДЕННЯ В ОБІГ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ	44
--	----

ПАМ'ЯТІ ЛЮДИНИ-ЕПОХИ ВІТЧИЗНЯНОЇ МЕДИЦИНИ	46
---	----

Contents

LECTURES, REVIEWS

LOOP DIURETICS – RULES OF APPOINTMENT IN CONGESTIVE CHRONIC HEART FAILURE P. O. Lazarev	5
--	---

UNDERESTIMATED ASPECTS OF METFORMIN IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES IN THE LIGHT OF MODERN RECOMMENDATIONS O. O. Pogrebnyak	8
---	---

A MARKER OF TUBULAR DYSFUNCTION IS LIPOCALIN ASSOCIATED WITH GELATINASE OF NEUTROPHILS O. M. Bilovol, I. I. Knyazkova	14
--	----

SAFETY OF COMMONLY USED OVER-THE-COUNTER DRUGS IN SELF-MEDICATION FOR COVID-19	19
--	----

ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES

EFFICACY OF THE USE OF THE SYMBIOTIC MAXIBALANCE IN THE COMPLEX THERAPY OF THE SMALL INTESTINE BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH DIARRHEA L. O. Matyash	26
---	----

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

REVIEW OF EUROPEAN RECOMMENDATIONS SOCIETY OF CARDIOLOGISTS ON PATIENT MANAGEMENT WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIAS A. V. Zhadan, O. V. Radchenko	31
---	----

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL <small>CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)</small>	40
---	----

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

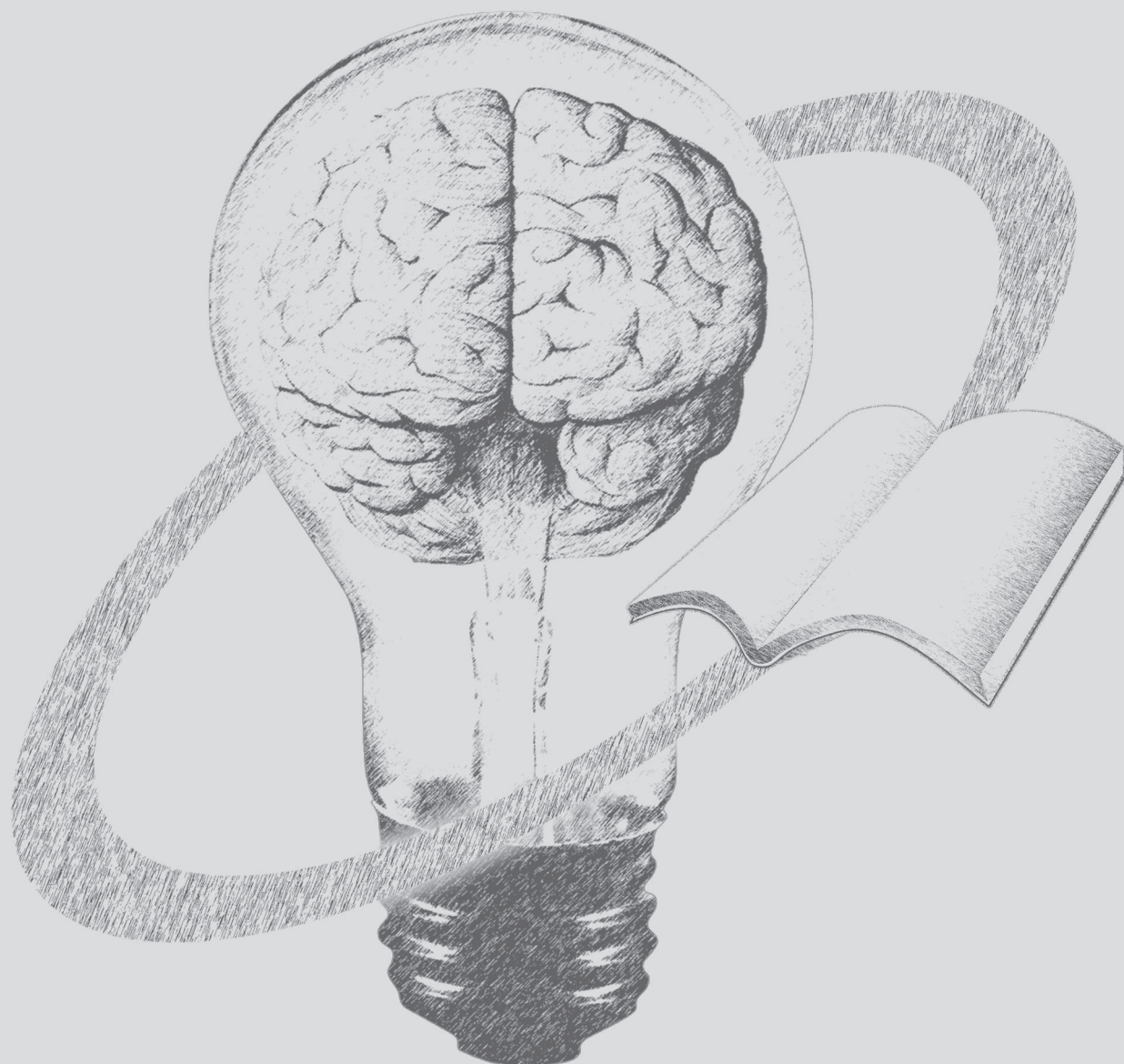
TWARTIME ARTERIAL HYPERTENSION	42
--------------------------------------	----

AID TO UKRAINE FROM THE WORLD ORGANIZATION HEALTH CARE DURING THE WAR	43
---	----

SCHEDULED AND UNSCHEDULED INSPECTIONS PHARMACEUTICAL BUSINESS DURING MARTIAL LAW	44
--	----

THE E-REGISTRY OF THOSE IN CHARGE HAS BECOME OPERATIONAL FOR PUTTING MEDICAL PRODUCTS INTO CIRCULATION	44
--	----

IN MEMORY OF THE MAN OF THE ERA OF DOMESTIC MEDICINE	46
--	----



Лекції, огляди

УДК 615.243.2.57.089.5.00.5.

П. О. ЛАЗАРЄВ

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

Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності

Резюме

Стаття присвячена застосуванню у повсякденній клінічній практиці петльових діуретиків, яким належить центральна роль у терапії пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. При використанні препаратів цього класу основне значення мають правильне дозування, регулярний контроль терапії, адекватні профілактика та заходи для подолання резистентності до петльових діуретиків.

Для отримання максимальної ефективності та високого рівня безпеки для пацієнта слід чітко дотримуватися основних правил призначення та контролю діуретичної терапії.

Ключові слова: петльові діуретики, фуросемід, торасемід, серцева недостатність

Діуретики продовжують відігравати центральну роль у терапії пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (СН). Петльові діуретики (ПД) рекомендовані всім пацієнтам зі зниженою фракцією викиду (ФВ) з ознаками та/або симптомами застою для поліпшення здатності виконувати фізичні навантаження та зменшення ризику пов'язаних з цим станом госпіталізацій [1]. Що стосується СН зі збереженою ФВ, за відсутності рекомендацій щодо терапії, що модифікує перебіг захворювання, лікування діуретиками спрямоване на зменшення симптомів застою. При цьому перевага надається ПД [1].

ПД в повсякденній клінічній практиці призначаються з урахуванням наступних правил.

Правильне дозування

Петльові діуретики демонструють унікальний взаємозв'язок між дозою та клінічним ефектом. Ці препарати мають «порогову дію», яка проявляється при використанні мінімальної ефективної дози діуретика, що є індивідуальною для кожного пацієнта і визначається емпіричним шляхом. Щоб отримати відповідну сечогінну реакцію, пацієнт повинен отримувати саме цю порогову дозу (або дозу, що незначно перевищує цей поріг). Головною метою діуретичної терапії є досягнення та підтримка еуволемічного стану за допомогою найнижчої ефективної дози діуретика.

Для лікування СН найчастіше використовуються фуросемід та торасемід. Призначення фуросеміду у середньостатистичного пацієнта з хронічною СН розпочинається з дози 40 мг на добу за 30–40 хв до їди. У легких випадках достатньо 20 мг препарату на добу, тоді як при стійкому набряковому синдромі застосовують добові дози 80 мг і вище. Максимальна добова доза становить 600 мг на добу [2]. Дози 300–600 мг на добу зазвичай призначаються в умовах стаціонару протягом обмеженого часу, оскільки таке дозування вимагає ретельного клінічного та лабораторного моніторингу. Як тільки досягається еуволемічний стан, дозу зменшують до мінімально ефективної.

Є мало конкретних вказівок щодо того, який ПД вибрати, але дані досліджень помірної сили свідчать про те, що торасемід може мати переваги над фуросемідом, включаючи вищу ефективність, більшу тривалість дії та, можливо, потужніший вплив на симптоматику і швидкість зменшення симптомів [3–5]. Хоча фуросемід частіше використовується при серцевій недостатності, торасемід є не тільки доброю альтернативою для пацієнтів, в яких розвивається стійкість до фуросеміду, але й розумним вибором при первинному призначенні ПД. Торасемід має унікальну здатність діяти як антагоніст ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що має додаткові переваги у пацієнтів із хронічною СН [6, 7]. Крім того, торасеміду практично не притаманний феномен рикошету (якщо йдеться про щоденне призначення препарату). Цей феномен переважно виникає при застосуванні короткодіючих діуретиків (фуросемід, етакринова кислота), коли нетривала дія препарату зумовлює активацію РААС, що призводить до рефлексорної затримки екскреції натрію після припинення дії діуретичного засобу. Торасемід також характеризується вищою та стабільнішою біодоступністю, порівняно з фуросемідом [8], що забезпечує стабільний і прогнозований ефект терапії.

Торасемід призначають в дозах від 5 до 20 мг/добу незалежно від вживання їжі. Максимальна добова доза у випадках стабільного перебігу недуги становить 20 мг на добу [9]. При дестабілізації патологічного процесу, що супроводжується наростанням симптомів застою, застосовуються вищі дози, що залежать від стану пацієнта.

Максимальна доза торасеміду становить 200 мг на добу [2].

Як і при застосуванні фуросеміду, максимальну дозу торасеміду бажано призначати в умовах стаціонару протягом обмеженого часу. Незважаючи на те, що торасемід викликає побічні дії в 14 разів менше за фуросемід [3], призначення препарату у високих дозах вимагає ретельного клінічного та лабораторного спостереження.

При застосуванні будь-яких ПД у пацієнтів із набряковим синдромом треба орієнтуватись на ефективну дозу для пацієнта для досягнення позитивного діурезу з одночасним зниженням маси тіла на 0,75–1,0 кг на день. Після досягнення еуволемії призначається мінімальна доза діуретика, що дозволяє підтримувати цей стан. Тобто, коли ознаки або симптоми застою зникають в процесі терапії, треба розглянути можливість зменшення дози препаратів. Слід пам'ятати про те, що всі ПД є сильними сечогінними засобами і хронічне перевищення дози може призвести до надмірного діурезу з виснаженням рідини та електролітів. Слід пам'ятати, що надмірний діурез небезпечніший, ніж самі набряки. При зміні дози ПД (як зменшення, так і збільшення) необхідний ретельний медичний нагляд, оскільки коригування дози цих препаратів має відбуватися тільки відповідно до потреб кожного конкретного пацієнта.

Регулярний контроль терапії

Застосування діуретиків у пацієнтів із застійною СН слід постійно контролювати щодо розвитку побічних ефектів.

Електролітні порушення, включаючи гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпокаліємію, гіпокальціємію та гіпомангіємію, можуть призвести до серйозних серцевих аритмій. Необхідно періодично контролювати рівень електролітів для оцінки переносності діуретиків (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомангіємія, погіршення функції нирок).

Контролювати показники біохімічного аналізу крові (сечовина, креатинін, калій) рекомендується через 1–2 тиж. після початку терапії та після будь-якого збільшення дози [1]. За рішенням лікаря, з урахуванням певної клінічної ситуації, слід визначити рівні хлоридів та дослідити показники кислотно-лужного балансу. Слід пам'ятати, що ПД (частіше фуросемід) можуть сприяти виникненню метаболічного алкалозу, здебільшого зумовленого скороченням позаклітинного рідинного простору через втрату рідини із сечею разом з хлоридами. Як відомо, наявність метаболічного алкалозу погіршує натрійуретичну реакцію на ПД та може відігравати роль у резистентності до діуретичної терапії при ХСН. Гіпохлоремія (<96 ммоль/л) – потужний незалежний предиктор смертності у пацієнтів з гострою та хронічною СН. Хлориди можуть мати безпосередній вплив на контроль секреції реніну та відповідь пацієнтів на терапію петльовими та тіазидними діуретиками. Пацієнтам, які отримують високі дози ПД, рекомендований також контроль рівня сечової кислоти [10].

Адекватні профілактика та заходи для подолання резистентності до петльових діуретиків

Мінімізація ризику виникнення резистентності забезпечується чітким виконанням перших двох правил. Але, оскільки застійна хронічна СН є прогресуючим захворюванням з досить високим ризиком несприятливих наслідків, навіть при дотриманні оптимального підходу до ведення пацієнта кожен лікар раніше чи пізніше стикається з цією проблемою в повсякденній клінічній практиці.

Резистентність до ПД характеризується станом, коли препа-

рати, навіть у максимальних дозах, не викликають належного діурезу.

Патолофізіологія резистентності до діуретиків є багатофакторною та включає активацію симпатичної нервової системи, активацію РААС, ремоделювання нефронів, погіршення функції нирок, порушення фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів [11]. Традиційно концепція компенсаторної післядіуретичної реабсорбції натрію вважалася основною причиною резистентності до діуретиків; однак останні дослідження поставили під сумнів цю традиційну концепцію та продемонстрували, що пацієнти із застійною СН перебувають у стані постійного утримання рідини в організмі внаслідок активації проксимальної та дистальної реабсорбції натрію в нефронах [12].

Передбачається, що ступінчастий фармакологічний підхід, спрямований на досягнення успішної деконгестії зі змінами в терапії на основі результатів її клінічної та лабораторної оцінки, значно зменшує ризик резистентності або відтермінує її виникнення. Крім того, слід звернути увагу, що, коли мова йде про істинну резистентність до ПД, припускають що всі метаболічні розлади, які можуть зумовлювати виникнення цього стану, скориговані.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2021 р. з ведення пацієнтів із СН в разі, коли спостерігається недостатня діуретична відповідь або резистентність до діуретичної терапії, передбачають наступні заходи [1]:

- перевірка прихильності до терапії і контроль споживання рідини/солі;
- збільшення дози діуретика;
- перехід з фуросеміду на торасемід (або буметанід);
- додавання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів, або збільшення його дози;
- комбінування ПД з тіазидним (або метолазоном) – забезпечується послідовна блокада нефрона;
- призначення ПД (особливо фуросеміду) двічі або більше разів на день;
- перехід до короткочасного внутрішньовенного введення. NB! Фуросемід доцільно призначати 2–3 рази на день болюсно або у вигляді безперервної інфузії. Порівняно з болюсною терапією, безперервна інфузія діуретиків забезпечує стійкішу та рівномірнішу доставку ліків і запобігає затримці натрію після діуретика. Щоденні одноразові болюсні введення фуросеміду (на відміну від торасеміду) не рекомендуються через можливість післядіуретичної затримки натрію;
- при неефективності всіх вищевказаних заходів необхідно ухвалити рішення щодо показань до ультрафільтрації.

Висновок

Лікування застійної СН неможливе без діуретичної терапії. ПД – добре відомі лікарські засоби – багато років ефективно застосовуються у повсякденній клінічній практиці. Для отримання максимальної ефективності та високого рівня безпеки для пацієнта слід чітко дотримуватися основних правил призначення та контролю діуретичної терапії.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.
2. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145 (18). – P. e895–e1032.
3. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН) / В. Ю. Мареев с соавт. // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2011. – No. 12 (1). – С. 3–10.
4. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV-efficacy and quality of life / K. Muller, G. Gamba, F. Jaquet [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – P. 793–801.
5. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure / B. Abraham, M. Megaly [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 125 (1). – P. 92–99.
6. Anti-aldosterone effect of torasemide / T. Uchida, K. Yamana [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 205 (2). – P. 145–150.
7. Torasemide Inhibits Transcardiac Extraction of Aldosterone in Patients With Congestive Heart Failure / Takayoshi Tsutomoto [et al.] // *JACC.* – 2004. – Vol. 44, No. 11. – P. 2252–2253.
8. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure / D. L. Vargo, W. G. Kramer [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 57 (6). – P. 601–609.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу торасемід [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=BF128A3FD1E26383C2258810003C401E> (перевірено 08.02.2023).
10. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [Електронний ресурс]. – https://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi_dlya-sayta.pdf
11. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (2). – P. 137–155.
12. Lameire N. Renal Mechanisms of Diuretic Resistance in Congestive Heart Failure / N. Lameire // *Kidney Dial.* – 2023. – Vol. 3. – P. 56–72.

Summary

Loop diuretics – rules of appointment in congestive chronic heart failure

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the use in everyday clinical practice of loop diuretics, which play a central role in the therapy of patients with congestive heart failure. When using drugs of this class, the correct dosage, regular monitoring of therapy, adequate prevention and measures to overcome resistance to loop diuretics are of primary importance.

In order to obtain maximum efficiency and a high level of safety for the patient, the basic rules for the appointment and control of diuretic therapy should be strictly followed.

Key words: loop diuretics, furosemide, torasemide, heart failure

УДК 616-03

О. О. ПОГРЕБНЯК

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

Недооцінені грані метформіну в профілактиці та лікуванні предіабету та цукрового діабету 2-го типу в світлі сучасних рекомендацій

Резюме

У статті розглянуто патогенез, методи діагностики, профілактики та лікування інсулінорезистентності, предіабету та цукрового діабету 2-го типу.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, терапією першої лінії цукрового діабету 2-го типу є метформін та модифікація способу життя (корекція надмірної ваги, регулярна фізична активність), які у масштабних клінічних дослідженнях показали високу ефективність.

Ключові слова: інсулінорезистентність, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, метформін, Діаформін, Діаформін SR

Тактику лікування предіабету та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу важливо розглядати в розрізі серцево-судинних захворювань (ССЗ). На сьогодні відомо, що ЦД 2-го типу – це хвороба цивілізації, яка небезпечна тим, що призводить до серйозних мікро- та макроваскулярних ускладнень, найважливішими з яких є ССЗ. Саме від їхніх ускладнень помирають 8 з 10 пацієнтів із ЦД. Окрім того, це і такі грізні ускладнення, як діабетична ретинопатія, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), хронічна хвороба нирок (ХХН), облітеруючий атеросклероз, діабетична стопа, діабетична нейропатія. Тому ЦД 2-го типу варто розглядати як один із вагомих факторів ризику розвитку ССЗ.

ЦД 2-го типу характеризується тривалою інсулінорезистентністю, компенсаторною гіперінсулінемією та різним ступенем гіперглікемії, що пов'язано з розвитком макросудинних захворювань ще до виявлення ЦД (рис. 1). Ранні глікометаболічні порушення характеризуються прогресуючим зниженням чутливості до інсуліну та збільшенням рівня глюкози до показників, при яких діагностується ЦД 2-го типу, цей стан відомий як **порушення толерантності до глюкози (ПТГ)**. За багато років це призводить до розвитку атеросклеротичних бляшок, які внаслідок запальних процесів стають нестабільними й розриваються, призводячи до атеротромбозу. В осіб із ЦД атероми містять більшу кількість ліпідів; ці особи більш схильні до прозапальних змін та тромбоутворення, порівняно з особами без ЦД. На жаль, ЦД 2-го типу діагностують зазвичай запізно, тому що інсулінорезистентність та ПТГ, так званий **предіабет**, може перебігати десятки років, упродовж яких вже розвиваються наслідки цієї гіперглікемії та інсулінорезистентності у вигляді мікро- та макроваскулярних ускладнень.

Предикторами формування інсулінорезистентності є, насамперед, різноманітні стресові фактори, які люди «заїдають», часто споживаючи їжу, занадто багату на прості вуглеводи, трансжири, насичені жири. Звісно, що впродовж тривалого часу це призводить до постійних високих піків глюкози й, відповідно, інсуліну який має знизити рівень гіперглікемії. З часом розвивається нечутливість (резистентність) інсулінових рецепторів до глюкози, тобто рівень глюкози високий, рівень інсуліну високий, а клітина «голодна», бо інсулін не може «перевезти» глюкозу до клітини. Внаслідок цього виникає необхідність у підвищенні рівня синтезу глюкози для того, щоб «нагодувати» клітину. Це сприяє підвищенню розпаду та зниженню синтезу глікогену в печінці, зменшенню засвоєння м'язами глюкози, що призводить знову-таки до гіперглікемії, ще більшого підвищення синтезу інсуліну і виснаження бета-клітин підшлункової залози. Надмірна кількість глюкози стимулює підвищення синтезу тригліцеридів (ТГ), відкладання їх у печінці у вигляді жирових крапель,

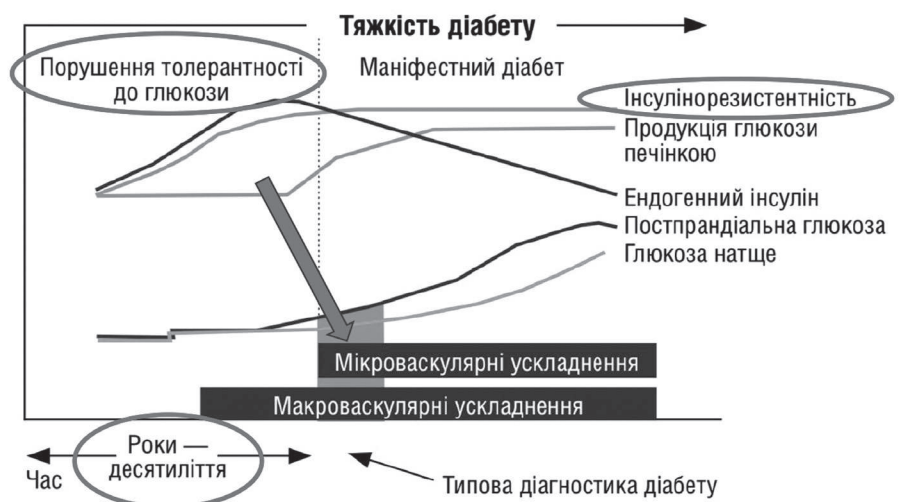


Рис. 1. Глікемічний континуум та серцево-судинні захворювання

що призводить до розвитку жирового гепатозу – неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), та сприяє прогресуванню абдомінального ожиріння.

Тривала глюкозотоксичність призводить до вторинної інсулінорезистентності та втрати функції бета-клітин підшлункової залози, а згодом – до маніфестації ЦД 2-го типу та відомих його наслідків у вигляді макро- та мікросудинних ушкоджень різних органів. Запалення, оксидативний стрес, мікроангіопатії та розвиток атеросклерозу, звисно, призводять до артеріальної гіпертензії (АГ) та інших ССЗ. З іншого боку, запалення й інсулінорезистентність спричиняють відкладання вільних жирних кислот у печінці та НАЖХП. Тобто на фоні лише інсулінорезистентності можливий розвиток цілого комплексу ускладнень, які формують так званий **метаболічний синдром**. Отже, пацієнти метаболічно скомпрометовані саме на фоні інсулінорезистентності, тому корекція останньої та гіперглікемії є наріжним каменем і мішенню для профілактики як ЦД 2-го типу, так і його ускладнень (ССЗ, ХХН, НАЖХП).

Щодо діагностики інсулінорезистентності, то такі пацієнти не завжди скаржаться на спрагу та надмірну кількість виділення сечі за добу. Частіше вони скаржаться на:

- сильне і постійне відчуття голоду, яке супроводжується слабкістю, апатією, зниженням працездатності, дратівливістю, навіть агресією, тремтінням у тілі, поки пацієнт щось не з'їсть, і переважно це має бути щось солодке або жирне – те, що швидко його наситить;
- набір зайвої ваги в верхній половині тіла та абдомінальній зоні;
- порушення менструального циклу, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), а також симптоми гіпоглікемії при передменструальному синдромі (ПМС) у жінок.

Найпоширенішим **методом діагностики інсулінорезистентності** сьогодні є **індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)**, який розраховують за формулою:

HOMA-IR = інсулін крові натще (мкОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5.

Значення індексу HOMA-IR **більше 2,7** свідчатиме про наявність інсулінорезистентності.

Діагностика предіабету та ЦД 2-го типу ґрунтується на визначенні в плазмі венозної крові рівнів:

- **глікемії натще;**
- **постпрандіальної глікемії** за допомогою **перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ)**, який передбачає визначення рівня глюкози плазми крові натще та через 2 години після вуглеводного навантаження;
- **глікованого гемоглобіну (HbA1c).**

Діагностичні критерії предіабету та ЦД 2-го типу наведено в таблиці 1.

Для підтвердження гіперглікемії у хворого без симптомів ЦД необхідно отримати:

- 2 результати, що не відповідають нормі та визначені за допомогою одного тесту,
- або 2 відхилення з двох різних тестів.

У разі отримання результатів діагностичних тестів, близьких до порогових значень, необхідно повторити їх через 3–6 міс [1].

Таблиця 1. Діагностичні критерії предіабету та цукрового 2-го типу*

Метод	Норма	Предіабет	Цукровий діабет
Глікемія натще, ммоль/л	<5,6	5,6–6,9	≥7,0
Постпрандіальна глікемія (пероральний глюкозотолерантний тест), ммоль/л	<7,8	7,8–11,0	≥11,1
HbA1c, %	<5,7	5,7–6,4	≥6,5

Рання діагностика предіабету та ЦД 2-го типу за допомогою цих простих діагностичних методик сприятиме вчасному запобіганню серйозним ускладненням.

Яким категоріям пацієнтів потрібно проводити скринінг предіабету та ЦД 2-го типу?

Якщо у пацієнтів немає симптомів ЦД, то скринінг потрібно проводити, якщо це:

- дорослі, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння (ІМТ ≥25 кг/м²) та один або декілька додаткових факторів ризику;
- родич I лінії зі встановленим ЦД;
- ССЗ в анамнезі;
- АГ;
- рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) <0,9 ммоль/л та/або ТГ >2,82 ммоль/л у сироватці крові;
- СПКЯ у жінок;
- недостатня фізична активність та незбалансоване харчування;
- інші клінічні стани, пов'язані з інсулінорезистентністю (тяжкий ступінь ожиріння, чорний акантоз);

2) діти та підлітки, які мають надмірну масу тіла (≥85-го перцентиля) чи ожиріння (≥95-го перцентиля) й один або декілька додаткових факторів ризику:

- ЦД або гестаційний ЦД у матері;
- родич I чи II лінії з ЦД 2-го типу;
- ознаки інсулінорезистентності або інші пов'язані з нею клінічні стани (чорний акантоз, АГ, дисліпідемія, СПКЯ, недостатня маса тіла при народженні).

Як часто потрібно проводити скринінг предіабету та ЦД 2-го типу?

Відповідно до оновлених рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association – ADA; 2022), його потрібно проводити:

1. Пацієнтам із предіабетом – 1 раз на рік.
2. Жінкам із гестаційним ЦД – кожні 3 роки.
3. Усім пацієнтам без предіабету / ЦД, починаючи з віку 35 років – щонайменше кожні 3 роки.

Потрібно пам'ятати, що своєчасне виявлення і корекція предіабету та інсулінорезистентності – це запорука профілактики ЦД, серцево-судинних та інших грізних ускладнень.

Які на сьогодні існують загальні підходи до сучасної цукрознижувальної терапії ЦД 2-го типу?

Терапією першої лінії є метформін та здоровий спосіб життя, який включає корекцію надмірної ваги та регулярну фізичну активність. Якщо метформін добре переноситься та пацієнт не має протипоказань до його прийому, лікування цим препаратом слід продовжувати. За потреби до метформіну можна додавати інші агенти, включаючи інсулін (рівень доказів А). При перевищенні

рівня HbA1c цільових показників протягом контролю лікування (3–6 міс.) на фоні максимально можливих доз метформіну та корекції способу життя, а також пацієнтам із ЦД та атеросклеротичними ССЗ, серцевою недостатністю (СН), ХХН потрібно додатково призначити інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) або агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Вони показали ефективність при ССЗ незалежно від початкового рівня HbA1c. Але терапію метформіном слід продовжувати.

Які дані досліджень щодо ефективності першої лінії цукро-знижувальної терапії (метформін, корекція способу життя) ми маємо на сьогодні?

Відоме базове дослідження програми профілактики діабету **DPP (Diabetes Prevention Program)** показало, що рівні HbA1c та глікемії натще були меншими саме в групі прийому метформіну та в групі здорового способу життя, порівняно із групою плацебо. Причому ці позитивні ефекти тривали ще впродовж мінімум 10 років після продовження цього контрольного призначення даних підходів.

Наступний етап цього дослідження – дослідження **DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study)**, результати якого було оприлюднено у червні 2020 р. У цьому дослідженні було показано, що **модифікація способу життя знижує ризик ЦД 2-го типу на 58 %, а терапія метформіном цей ризик зменшує на 31 %**. Це не означає, що метформін менш ефективний. Це свідчить про те, що люди, які справді тривало дотримувалися модифікації способу життя, здатні досягти вищих результатів, тому що інсулінорезистентність, предіабет і ЦД, як відомо, – це захворювання цивілізації, пов'язані зі стилем життя. Але, на превеликий жаль, не всі пацієнти хочуть, чи можуть, чи мають такий ступінь мотивації, щоб кардинально змінити своє життя. Найтяжчі зміни – це зміни свого способу життя. Водночас позитивні ефекти як зміни способу життя, так і терапії метформіном, ще тривали як мінімум 10 років. Також у пацієнтів, які брали участь у дослідженні DPPOS, було виявлено нижчий ризик ураження органів-мішеней (очей – на 57 %, нирок – на 37 % та ССЗ – на 39 %). Отже, **корекція інсулінорезистентності ще до розвитку предіабету та ЦД 2-го типу є ключем до профілактики ускладнень ЦД**.

Також у дослідженні DPPOS показано, що метформін сприяє **нормалізації ваги**. В групі метформіну відмічалось зменшення ваги на 2,1 кг, порівняно зі зниженням ваги на 0,1 кг у групі плацебо. У групі модифікації способу життя спочатку відмічався найбільший ефект – зменшення ваги на 5,6 кг, але пацієнти поступово набирали вагу і поверталися до тих результатів, які були отримані на фоні прийому метформіну. Тобто зміна способу життя є надзвичайно ефективною, але у переважній більшості випадків не вдається довгостроково утримати досягнуті результати. Пацієнти повертаються в тій чи іншій мірі до свого попереднього стилю життя і, відповідно, збільшують ризики ССЗ.

У клінічних дослідженнях було показано, що корекція способу життя знижує ризики майбутніх мікро- та макроваскулярних ускладнень, а також смертність у довгостроковій перспективі. Інтенсивні зміни способу життя з рестрикцією калорій у харчуванні за рахунок низькокалорійних дієт забезпечують нормалізацію чи втрату ваги близько 10 кг і приводять до ремісії ЦД 2-го типу

майже в 46 % випадків через рік і у 36 % впродовж років після такої корекції.

Як же фізична активність допомагає контролювати інсулінорезистентність, предіабет та ЦД 2-го типу?

На сьогодні відомо, що **фізична активність, подібно до метформіну, активує АМФ-активовану протеїнкіназу (АМРК)** – білок, який діє як клітинний регулятор метаболізму ліпідів і глюкози. Активізація АМРК:

- пригнічує печінковий глюконеогенез;
- підвищує чутливість до інсуліну, поглинання глюкози м'язами та окислення жирних кислот;
- зменшує запалення та сповільнює старіння в цілому.

Регулярні фізичні навантаження за психосоціальної підтримки повинні включати:

- 1) аеробні вправи помірної чи високої інтенсивності протягом 150–300 хв на тиждень, або мінімум 75 хв на тиждень високої інтенсивності, або інтервальне тренування (рекомендовано тільки достатньо фізично тренуваним пацієнтам молодого віку);
- 2) фізичні вправи з опором 2–3 рази на тиждень;
- 3) зменшення часу перебування в положенні сидіння (не більше 30 хв – правило 30);
- 4) виконання тренування (на гнучкість та баланс) людьми літнього віку 2–3 рази на тиждень.

І хоча пацієнтам складно впровадити в життя регулярну фізичну активність, вона є основою профілактики та лікування предіабету та ЦД 2-го типу подібно до метформіну.

Щодо здорового харчування, то, за даними сучасних досліджень, рестрикція калорій до 500–750 ккал на добу до добової потреби конкретного пацієнта та втрата ваги на більше ніж на 5 % достовірно поліпшувала клінічні показники глікемічного профілю, ліпідів та артеріального тиску (АТ) у всіх категорій пацієнтів з предіабетом, ЦД 2-го типу та ССЗ. Відповідно до міжнародних рекомендацій, найбільш обґрунтованим на сьогодні вважається **середньоземноморський тип харчування, або DASH-дієта** з високим вмістом овочів, зелені, ягід, фруктів, бобових, клітковини, моно- та поліненасичених жирів, горіхів, риби та виключенням або обмеженням рафінованих вуглеводів, солодощів, червоного м'яса, жирних молочних продуктів та насичених жирів.

Як згадувалося вище щодо фізичної активності, **метформін активує АМРК**, що прискорює метаболізм глюкози та ліпідів і внаслідок цього знижує їхній рівень та інсулінорезистентність клітин усіх органів-мішеней, а також зменшує виділення інсуліноподібного фактора росту і протидіє виникненню онкологічних захворювань. Активована АМРК є так званим датчиком палива, або енергетичним датчиком, в клітинах. Вона здатна сприяти нормалізації мітохондріального генезу, а саме:

- **підвищувати мітофагію** (руйнування ушкоджених мітохондрій з високим рівнем активованих форм кисню);
- збільшувати кількість мітохондрій, які краще захищають/відновлюють себе.

Через інгібування сигнальних шляхів mTOR це приводить до зниження росту онкологічних клітин і зменшення запалення, а отже – до зниження захворюваності на ССЗ, неврологічні захворювання та ЦД 2-го типу. Тому **метформін є не лише засобом для**

лікування ЦД 2-го типу, а й засобом для його профілактики. Крім того, він здатен запобігати утворенню злоякісних пухлин та розвитку ССЗ.

Захисний вплив метформіну на ендотелій судин також пояснюється підвищенням активності AMPK через:

- активацію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), таким чином протидіючи негативному впливу діабетичного середовища на серцево-судинну функцію шляхом поліпшення кровотоку та зниження тромбоутворення;
- посилення утилізації глюкози;
- підвищення рівня оксиду азоту (NO) та покращення кровотоку;
- зниження LDL-окислення;
- зменшення молекул адгезії.

Дуже важливою властивістю метформіну є його здатність до імітації ефекту рестрикції калорій через модуляцію мікробіому кишечника за рахунок збільшення кількості корисних бактерій і зменшення кількості патогенних мікроорганізмів, а також сприяння вивільненню глюкагоноподібного фактора 1 (GLP-1).

Отже, завдяки позитивному впливу на запобігання ЦД 2-го типу, ССЗ та онкопатології **метформін уже декілька років поспіль визнається одним із провідних засобів подовження «здорової тривалості життя» – протидії старінню.**

Клінічні ефекти метформіну при вже наявному ЦД 2-го типу, за даними британського проспективного багатоцентрового рандомізованого дослідження ЦД 2-го типу UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), – це зменшення:

- розвитку всіх ускладнень ЦД 2-го типу на 32 %;
- смертності від ЦД на 42 %;
- захворюваності на інфаркт міокарда на 39 %;
- захворюваності на церебральний інсульт на 41 %;
- розвитку раку на 30 %.

Тому **метформін** сьогодні розглядають не лише як **засіб корекції інсулінорезистентності, предіабету та препарат першої лінії терапії ЦД 2-го типу** (при відсутності непереносимості та протипоказань), а й як важливий фактор профілактики ССЗ та онкологічних захворювань. Він проявляє найбільші ефекти щодо зниження рівня HbA1c (на 1,0–2,0 %), а також зменшення кількості вісцеральної жирової тканини, атерогенезу, внутрішньосудинного тромбозу та апоптозу ендотеліальних клітин (табл. 2). Крім того, слід підкреслити, що метформін, який добре вивчений у клінічних дослідженнях та вже тривалий час успішно застосовується в терапії ЦД 2-го типу:

- має низький ризик розвитку гіпоглікемії;
- знижує ризик МАСЕ (серйозні несприятливі серцево-судинні події) та смерті;
- не має протипоказань при СН, ХХН (окрім термінальної ХНН, коли рівень розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) менший 30 мл/хв);
- зазвичай використовується в середній терапевтичній дозі 1500–2000 мг;
- включений в Україні до державної програми «Доступні ліки».

Таблиця 2. Позитивні ефекти метформіну [2]

Дія метформіну	Позитивний вплив на організм
Поліпшує чутливість тканин до інсуліну	Зменшує гіперінсулінемію та глюкозотоксичність Знижує серцево-судинні ризики, пов'язані з метаболічним синдромом
Поліпшує ліпідний профіль	Знижує атерогенез
Знижує масу тіла та центральне ожиріння	Зменшує кількість вісцеральної жирової тканини Знижує інсулінорезистентність
Поліпшує фібринолітичні процеси	Знижує ризик внутрішньосудинних тромбозів
Антиоксидантні властивості	Зменшує апоптоз ендотеліальних клітин Зменшує ураження компонентів клітини

В Україні сьогодні представлений метформін виробництва вітчизняного фармацевтичної компанії «Фармак» – це **Діаформін**, який випускається в звичайній формі метформіну в дозуванні 500, 850 і 1000 мг, а також **Діаформін SR** – пролонгована форма вивільнення в дозі 500 і 1000 мг. Усі ці форми сьогодні представлені в програмі «Доступні ліки», які відшкодовуються за рахунок держави.

Перевагами пролонгованої форми метформіну (**Діаформін SR**) є зовнішня полімерна фаза, яка, потрапляючи в шлунок, під впливом рідини розбухає, перешкоджаючи її швидкій евакуації в кишечник, і набуває властивостей проникної мембрани. Діюча речовина, поступово вивільняючись із внутрішньої фази, дифундує через зовнішню фазу і потрапляє в кишечник. Таким чином досягаються повільне, тривале і рівномірне надходження метформіну в кров і тривалий контроль добової глікемії.

Щодо **частоти гастроінтестинальних побічних ефектів метформіну**, то при застосуванні його **пролонгованої форми Діаформін SR** вона **значно знижується** (частота всіх небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту – на 50 %, діареї – на 75 %) **або досягає нульової позначки** (відсутні здуття, метеоризм, запори) (рис. 2). Отже, призначення пролонгованої форми метформіну супроводжується меншою кількістю гастроінтестинальних побічних ефектів і тому не потребує зниження його дози для їх зникнення.

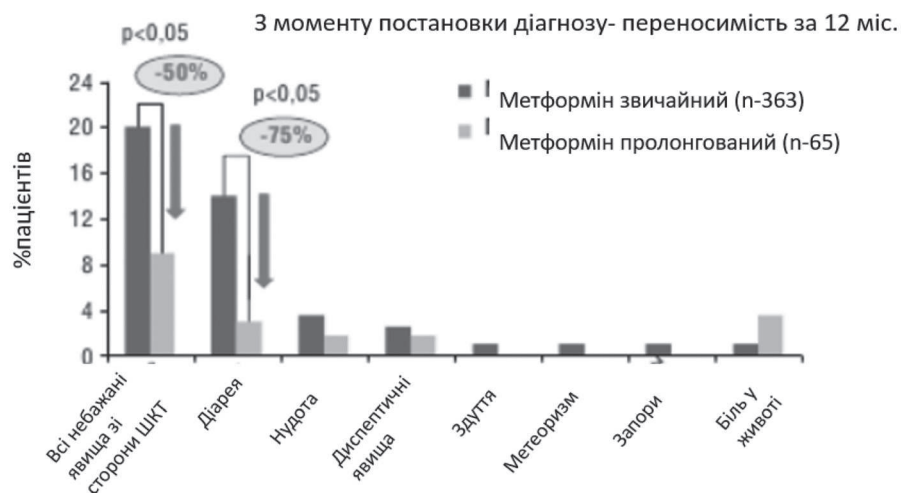


Рис. 2. Порівняння частоти гастроінтестинальних побічних ефектів

У клінічному дослідженні біоеквівалентності простої та пролонгованої форм Діаформіну та референтного оригінального препарату метформіну показано, що досліджувані препарати були ідентичними за показником «концентрація – час» [3]. Отже, призначаючи пацієнтам Діаформін можна бути впевненим, що він працюватиме так само ефективно, як оригінальний препарат, але буде доступнішим для хворих, завдяки включенню в програму «Доступні ліки», яку фінансує держава.

Відповідно до міжнародних рекомендацій, показаннями до призначення метформіну з метою профілактики ЦД 2-го типу (рівень доказів А) є:

- інсулінорезистентність;
- предіабет;
- високий ризик ЦД 2-го типу в дорослих, особливо у віці 25–59 років з ІМТ ≥ 35 кг/м²;
- рівень глюкози у плазмі крові натще ($\geq 6,1$ ммоль/л);
- рівень HbA1c $\geq 6,0$ %.

Портрет пацієнта з ЦД 2-го типу для призначення метформіну (Діаформіну):

Терапія першої лінії:

- пацієнти з помірним ризиком ССЗ без додаткових факторів ризику;
- молоді пацієнти, молодші 50 років при ЦД 2-го типу та з тривалістю ЦД менше 10 років.

Терапія другої лінії:

- при непереносимості ІНЗКТГ-2, арГПП-1;
- при недостатній ефективності ІНЗКТГ-2, арГПП-1 та інших цукрознижувальних препаратів [4].

Підсумовуючи вищезазначене, потрібно акцентувати увагу на тому, що корекція способу життя – одна із основ профілактики ЦД 2-го типу. Але коли пацієнти на фоні стресу сьогодні з цим не справляються та не мають можливості контролювати фізичну активність і харчування, доцільним є призначення метформіну – сучасного та доступного засобу корекції інсулінорезистентності, предіабету та лікування ЦД 2-го типу.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes – 2023 / Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda [et al.] // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 51–54.
2. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 // American Diabetes Association Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43 (Suppl 1). – P. 32–36.
3. Ramon Estruch The year in cardiovascular medicine 2020: epidemiology and prevention / Ramon Estruch, Luis M Ruilope, Francesco Cosentino // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42 (8). – P. 813–821.
4. Cosentino F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino // European Heart Journal. – 2020 – Vol. 41(2). – P. 255–323.

Summary

Underestimated aspects of metformin in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes in the light of modern recommendations

O. O. Pogrebnyak

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article discusses the pathogenesis, methods of diagnosis, prevention, and treatment of insulin resistance, prediabetes, and type 2 diabetes.

According to international recommendations, the first-line therapy for type 2 diabetes is metformin and lifestyle modification (correction of excess weight, regular physical activity), which have shown high effectiveness in large-scale clinical studies.

Key words: insulin resistance, prediabetes, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, metformin, Diaformin, Diaformin SR

Діаформін® SR

Контролюй діабет ВЧАСНО!



- Доведена біоеквівалентність³
- Кращі переносимість⁴ та комплаєнс²
- Рекомендований для застосування в предіабеті⁵
- Включено в реєстр «Доступні ліки» в дозуванні 500мг і 1000мг.



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR (DIAFORMIN SR). Склад: діюча речовина: metformin; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих; Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих; **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу; діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин: декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем. **Особливості застосування:** Комбінації, які не рекомендується застосовувати: алкоголь, йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. (повну інформацію див. розділи «Особливості застосування»). **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати з 1 таблетки препарату Діаформін® SR 500 мг 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у крові. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг 1 раз на добу, застосовувати під час вживання їжі, ввечері. **Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

1. Інструкція до медичного застосування - <https://farmak.ua/drugs/diaformin-sr/> 2. Мається на увазі покращення комплаєнсу завдяки зменшенню кратності прийому рекомендованої добової дози. 3. Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Метформін, таблетки пролонгованої дії, 500 мг та 1000 мг (АТ «Фармак», Україна) та референтного препарату Glucophage® XR 500 мг та 1000 мг («Merk Serono Ltd», Велика Британія), за участю здорових добровольців чоловіків та жінок при одноразовому прийомі натщесерце. 4. Blonde L, Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin. — 2004. — 20. — 565-72. Обов'язковий текст, який розміщується після інструкції та посиланнями. 5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 27 жовтня 2022 року № 1931.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/18679/01/02, від «13» червня 2022р. (наказ МОЗ України від «09» червня 2022 р. № 987). Р.П. № UA/18679/01/01, від «14» квітня 2021р. (наказ МОЗ України від «13» квітня 2021 р. № 721).

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/веб-сайт: www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/12/2022/ДФМ/ДМ/001



УДК 616.61-02:616.379-008.64]-053.4/.67-07

О. М. БІЛОВОЛ, І. І. КНЯЗЬКОВА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Маркер тубулярної дисфункції – ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів

Резюме

У статті проведено огляд досліджень, присвячених вивченню прогностичної ефективності ліпокаліну, асоційованого із нейтрофільною желатиназою (NGAL). NGAL є предиктором гострого пошкодження нирок. Вміст NGAL у сечі є ефективнішим показником для діагностики гострого пошкодження нирок, порівняно з NGAL сироватки та плазми крові. Результати цього огляду доводять, що на прогностичну ефективність також впливають вік, стать (вища прогностична цінність у жінок, ніж у чоловіків), інфекція сечовивідних шляхів та порушення функції нирок (вища прогностична цінність у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок) тощо.

Ключові слова: ліпокалін, хронічна хвороба нирок, біомаркери, білки

Ліпокаліни належать до родини невеликих транспортних білків із характерною вторинною структурою. До їх складу входять 160–180 амінокислотних залишків, які утворюють 8 антипаралельних пептидних ділянок, що формують характерну «ліпокалінову кишеню», яка має здатність специфічно зв'язувати малі гідрофобні молекули біологічно активних речовин (простагландини, стероїдні гормони, жирні кислоти, вітаміни тощо) [1].

Одним із представників великої групи ліпокалінів є ліпокалін, асоційований із нейтрофільною желатиназою (NGAL), також відомий як ліпокалін-2. NGAL – це білок масою 25 кілодальтон (кДа), що включає 178 амінокислотних залишків [2]. Спочатку він був ідентифікований як білок, виділений із специфічних гранул нейтрофілів [3], а згодом було доведено, що він ковалентно зв'язаний із желатиназою нейтрофілів (фермент групи матриксних металопротеїназ – колагеназа IV, що міститься в нейтрофілах). Крім продукції активованими нейтрофілами, NGAL також може вивільнятися в невеликих концентраціях у різних тканинах людини, включаючи нирки, матку, передміхурову залозу, слинні залози, трахею, легені, шлунок, а також товсту кишку дорослого і плода [4], а у випадку запалення або пошкодження також гепатоцитами [5]. NGAL також виявляють в ендотеліальних клітинах і макрофагах.

Високі рівні NGAL, визначені в адипоцитах, потенційно пов'язані з інсулінорезистентністю у людей із ожирінням [6]. На прогностичну ефективність NGAL також впливають вік (вища прогностична цінність у дітей, ніж у пацієнтів старшого віку), стать (вища прогностична цінність у жінок, ніж у чоловіків), інфекція сечовивідних шляхів та порушення функції нирок (вища прогностична цінність у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок) [7]. NGAL є важливою частиною природного антибактеріального імунітету. Бактеріостатичні властивості NGAL визначаються прикріпленням до бактеріальних сидерофорів, завдяки чому він перешкоджає бактеріям отримувати залізо з навколишнього середовища [6].

Експресія NGAL значно підвищується при пошкодженні епітеліальних клітин нирок, товстої кишки, печінки та легень. Важливою

функцією NGAL є утворення комплексу з матриксною металопротеїназою 9 (MMP-9), що уповільнює інактивацію MMP-9 тканинними інгібіторами матриксних металопротеїназ (TIMP-1) і призводить до тривалішої дії протеолітика. Тривала активність MMP-9 бере участь у деградації колагену [8].

NGAL плазми вільно фільтрується через мембрану клубочка і майже повністю реабсорбується шляхом ендоцитозу в проксимальному каналці. Виявлення NGAL у сечі можливе лише тоді, коли проксимальний каналець був пошкоджений і, таким чином, порушена реабсорбція, або коли de-novo синтез NGAL помітно підвищений. Підвищена продукція NGAL у клітинах проксимальних каналців виявляється при ішемії паренхіми нирок та під впливом нефротоксинів [1]. Крім того, зниження каналцевої реабсорбції після гострого пошкодження нирок може призводити до подальшого підвищення концентрації NGAL у сечі, внаслідок чого він набуває статусу «тропоніну» нирок.

При пошкодженні ниркового ендотелію впродовж перших годин NGAL у підвищеній кількості надходить у просвіт ниркових каналців і виділяється з сечею (концентрація NGAL у сечі збільшується в 25–1000 разів). При гострому ураженні нирок спостерігається збільшення експресії мРНК NGAL, переважно в печінці та легенях. Далі NGAL надходить у циркулюючу кров. Також NGAL потрапляє в системний кровотік із нейтрофілів та моноцитів [9]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) внаслідок порушення функції нирок призводить до зниження ниркового кліренсу NGAL та його подальшого збільшення в крові. Але участь цих механізмів у підвищенні рівнів NGAL у плазмі крові ще не встановлена.

Вимірювання вмісту NGAL проводять у плазмі або в сечі. Оскільки вивільнення і збільшення NGAL відбувається спочатку в сечі, вимірюванню вмісту NGAL у сечі, надається перевага, ніж у плазмі. Переваги визначення вмісту NGAL у плазмі крові полягають у доступності аналізу в будь-який час (не залежить від сечовиділення) і вважається точнішим у пацієнтів із анурією або олігурією [10].

відповідно). В іншому дослідженні у пацієнтів з АГ та атеросклерозом сонних артерій виявлено кореляцію між рівнем NGAL у сироватці крові та діастолічним артеріальним тиском [22].

Припускають, що NGAL може брати участь у патогенезі серцевої недостатності. Так, активація нейтрофілів і подальша секреція NGAL потенційно можуть брати участь у розвитку запальних реакцій в патогенезі серцевої недостатності. Ремодельовання лівого шлуночка, що призводить до розвитку та прогресування серцевої недостатності, є дуже складним процесом, який включає зміни не тільки в кардіоміоцитах, а й у позаклітинному матриксі. Важливими посередниками в цьому процесі є активовані металопротеїнази. Продемонстровано, що у пацієнтів із серцевою недостатністю після інфаркту міокарда та хронічною серцевою недостатністю будь-якої іншої етіології визначали підвищення вмісту NGAL у сироватці крові та кореляцію між цим біомаркером та клінічними даними й нейрогормональною гіперактивацією [23].

Пошкодження та дисфункція нирок зазвичай асоціюються з серцевою недостатністю, що може спричинити несприятливий прогноз. Встановлена прогностична цінність вмісту NGAL для короткострокового і довгострокового результату пацієнтів із серцевою недостатністю. Так, у дослідженні [24] за участю 46 літніх пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю різного ступеня рівні NGAL у крові були достовірно вищими, ніж у здорових осіб (458,5 проти 37,8 нг/мл; $p=0,0001$) і зростали паралельно з клінічною тяжкістю серцевої недостатності [за класифікацією NYHA] з найвищими рівнями у пацієнтів IV класу ($p=0,0001$). А пацієнти з вищими вихідними концентраціями NGAL також мали достовірно вищу смертність при 2-річному спостереженні. В іншому дослідженні [25] за участю 236 пацієнтів з гострою постінфарктною серцевою недостатністю і 150 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю рівні NGAL у сироватці крові були тісно пов'язані з несприятливими наслідками при 27-місячному спостереженні.

Вміст NGAL у сечі також пов'язаний із негативним клінічним результатом у пацієнтів із серцевою недостатністю. У дослідженні [26] за участю 2130 пацієнтів із серцевою недостатністю концентрація NGAL у сечі була тісно пов'язана з комбінованою кінцевою точкою смертності від усіх причин і госпіталізації з приводу серцевої недостатності протягом 3-річного спостереження. І навіть у пацієнтів з нормальною оціночною ШКФ рівень NGAL у сечі також був пов'язаний з погіршенням результату. В дослідженні, проведеному Nakada Y. та співавт. [27] виявлено, що у пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю підвищення рівня NGAL у сечі в перший день госпіталізації незалежно асоціювалося з поганим прогнозом.

Напевно, що збільшення рівня NGAL також спостерігається у хворих із хронічною серцевою недостатністю при кардіоренальному синдромі 1-го типу, що передуює збільшенню рівня креатиніну в крові [12]. У зв'язку з високою чутливістю навіть одноразове підвищення концентрації NGAL у пацієнтів з гострою декомпенсацією серцевої недостатності може свідчити про розвиток кардіоренального синдрому до його повної клінічної маніфестації [28].

Установлено, що натрійуретичний пептид В-типу (BNP) або N-термінальний пронатрійуретичний пептид В-типу (NT-proBNP) є маркером для діагностики і визначення короткострокового про-

гнозу в пацієнтів із гострою серцевою недостатністю [29]. В дослідженні [30], що включало 186 пацієнтів із гострою серцевою недостатністю, показано, що NGAL був навіть кращим, ніж BNP, у прогнозуванні 30-денного результату в пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. Пацієнти з високими значеннями BNP та NGAL мали найгірші результати; тоді як пацієнти із низьким значенням BNP та високим значенням NGAL мали значний ризик, а ризик інших пацієнтів був низьким, що свідчить про те, що NGAL надає додаткову інформацію щодо BNP у класифікації ризику.

Отже, концентрація NGAL є незалежним біомаркером несприятливого прогнозу в пацієнтів із серцевою недостатністю, а поєднання вмісту NGAL із рівнями BNP або NT-proBNP дає більше інформації щодо стратифікації ризику, підкреслюючи значення NGAL у сироватці крові та сечі як біомаркера хронічної ниркової недостатності, асоційованої з серцевою недостатністю.

В нещодавно опублікованому систематичному огляді, проведеному Marakala V. [31], аналізували 24 дослідження, в яких використовували вміст NGAL для визначення результатів ураження нирок та інших станів, пов'язаних із нирковою дисфункцією, включаючи серцево-судинні захворювання, кардіохірургічні втручання та критичні системні розлади. Проведено аналіз даних щодо точності вмісту NGAL для прогнозування результатів і тяжкості серцево-судинних захворювань, кардіохірургічних втручань, дисфункції печінки та сепсису. Продемонстровано, що за рівнем NGAL можна точно передбачити результат і тяжкість гострого пошкодження нирок, що виникає при декількох патологічних процесах, а саме контраст-індукованій гострій нирковій недостатності під час операції на серці, відторгненні ниркового трансплантата, ХСН та системному запаленні в пацієнтів у критичному стані, навіть якщо значення NGAL сильно варіюють у різних дослідженнях. Отже, рівні NGAL у сечі і в сироватці крові є незалежним предиктором не лише ускладнень з боку нирок, а й серцево-судинних і печінкових захворювань.

Звичайні ниркові маркери, такі як креатинін і мікроальбумінурія, важливі для діагностики та визначення стадії захворювання нирок. Однак суттєва зміна загальноприйнятих маркерів зазвичай виявляється після виникнення значного пошкодження клубочкового апарату нирок. Незважаючи на те, що NGAL є швидким маркером для виявлення гострого ураження нирок, зміни рівнів NGAL не відображають функціональний дефіцит нирок [32]. У роботі інших дослідників показано, що зміни рівнів NGAL є прогностичними ознаками прогресування та тяжкості ХХН.

Діабетична нефропатія

Останні дані літератури свідчать, що пошкодження каналців з'являється на ранніх стадіях діабетичної нефропатії і сприяє прогресуванню ниркового захворювання [33].

В дослідженні [34], яке включало дітей та підлітків із цукровим діабетом, вивчення вмісту NGAL у супернатанті та фракції екзосомоподібних позаклітинних везикул із зразків сечі дозволило виявити, що в позаклітинних везикулах сечі фракції NGAL були на вищих рівнях, ніж у сечі пацієнтів із цукровим діабетом без екзосом і в нормальному контролі. Крім того, NGAL був присутній у пацієнтів без мікроальбумінурії або з нормальним співвідношен-

ням альбуміну та креатиніну, що дозволяє припустити, що канальцеве пошкодження виникло до появи класичних симптомів діабетичної нефропатії.

У клінічному дослідженні, проведеному Carvalho J. та співавт. [35], встановлено, що в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу концентрація NGAL у сечі зростала навіть на рівні нормальної або дещо підвищеної альбумінурії, що свідчить про те, що тубулярні та гломерулярні пошкодження можуть траплятися навіть на найраніших стадіях ХХН. В іншому дослідженні [36] було виявлено, що NGAL сечі є чутливим маркером мікроальбумінурії та раннього ураження нирок із чутливістю 70,6 % та специфічністю 83,3 %.

У дослідженні Woo K. S. та співавт. [37], до якого включали пацієнтів із цукровим діабетом, відмічено, що концентрація NGAL у сечі є надійним маркером ниркової функції у пацієнтів із цукровим діабетом та ХХН. Проте цей показник не є інформативнішим відносно ниркової функції, порівняно із ШКФ.

В іншому клінічному дослідженні [37] проведено аналіз циркулюючих рівнів NGAL у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з або без нефропатії та порівняння з даними осіб без діабету. Встановлено, що вміст NGAL у крові був достовірно вищим у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з діабетичною нефропатією, порівняно з хворими на цукровий діабет без нефропатії та особами без діабету. Автори зробили висновок, що визначення вмісту NGAL у крові допомагає ранній діагностиці діабетичної нефропатії.

Установлено, що рівень NGAL у сечі збільшується при діабетичній хворобі нирок (ДХН). Однак клінічна цінність NGAL сечі як діагностичного показника при ДХН залишається нез'ясованою. За даними аналізу 14 досліджень за участі 1561 особи, у тому числі 1204 учасників перехресних досліджень і 357 учасників когортних досліджень, встановлено, що для перехресних досліджень об'єднана чутливість і специфічність NGAL у діагностиці ДХН становила 0,82 (95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,75 до 0,87) і 0,81 (95 % ДІ від 0,68 до 0,90) відповідно. Об'єднане діагностичне відношення шансів становило 19 (95 % ДІ: 11–33), а загальна площа під кривою – 0,88 (95 % ДІ: 0,84–0,90). Для когортних досліджень об'єднана чутливість і специфічність NGAL у діагностиці ДХН становила 0,96 (95 % ДІ від 0,91 до 0,98) і 0,89 (95 % ДІ від 0,84 до 0,92) відповідно. Загальна площа під кривою становила 0,98, що свідчить про добру дискримінаційну здатність NGAL як біомаркера ДХН [38]. Отже, вміст NGAL у сечі як ранній діагностичний маркер ДХН може мати високу діагностичну цінність, особливо в когортних дослідженнях.

Експериментально на моделі діабетичної нефропатії у мишей [39] встановлено, що введення антагоніста рецепторів ангіотензину II супроводжувалось зниженням вмісту NGAL у сечі.

Отже, нейтрофільний желатиназа-асоційований ліпокалін (NGAL) [40] на сьогодні є найперспективнішим біомаркером, який активно вивчається в клінічних дослідженнях. Дані досліджень свідчать про ефективність використання NGAL у клінічній практиці як частини обстеження для діагностичної оцінки, особливо для ускладнених випадків гострого пошкодження нирок. Зміни вмісту NGAL активно вивчаються при серцево-судинних захворюваннях, діабетичній нефропатії тощо. Встановлено, що підвищення цього біомаркера при серцевій недостатності є сильним предиктором несприятливого прогнозу. Проте тестування NGAL зазвичай наба-

гато дорожче, ніж інші біомаркери функції нирок, і не покривається медичним страхуванням, що створює великі труднощі в застосуванні NGAL для рутинного вимірювання в амбулаторних пацієнтів. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення вмісту NGAL при різних захворюваннях і виявлення їх специфічної сфери застосування як біомаркерів ниркових захворювань із максимальною користю для пацієнтів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra, K. Mori, Q. Ma [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24 (3). – P. 307–315. DOI: 10.1159/000078452.
- Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A. H. Johnsen, H. Sengelov, N. Borregaard // *J Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268 (14). – P. 10425–10432.
- Purification and Characterization of a Human Neutrophil Lipocalin (HNL) from the Secondary Granules of Human Neutrophils / S. Y. Xu, M. Carlson, A. Engström [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 54. – P. 365–376.
- Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A prospective cohort study / M. Zappitelli, K. K. Washburn, A. A. Arkan [et al.] // *Critical Care (London, England)*. – 2007. – Vol. 11. – R84.
- Lipocalin 2 Mediates an Innate Immune Response to Bacterial Infection by Sequestering Iron / T. H. Flo, K. D. Smith, S. Sato [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 432 (7019). – P. 917–921. DOI: 10.1038/nature03104.
- The Adipokine Lipocalin 2 Is Regulated by Obesity and Promotes Insulin Resistance / Q.-W. Yan, Q. Yang, N. Mody [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 2533–2540.
- Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: Are age and gender an issue? / V. Pennemans, J. M. Rigo, C. Faes [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51 (9). – P. 1795–1802.
- Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Expressed in Osteoarthritis and Forms a Complex with Matrix Metalloproteinase 9 / K. Gupta, M. Shukla, J. B. Cowland [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 3326–3335.
- The Local and Systemic Inflammatory Transcriptome after Acute Kidney Injury / D. N. Grigoryev, M. Liu, H. T. Hassoun [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 547–558.
- Early detection of acute kidney injury in the perioperative period of liver transplant with neutrophil gelatinase-associated lipocalin / C. Lima, L. B. de Paiva Haddad, P. D. V. de Melo [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 367. DOI: 10.1186/s12882-019-1566-9.
- Sepsis-associated acute kidney injury: A problem deserving of new solutions / J. A. Kellum, X. Wen, M. P. de Coester, N. A. Hukriede // *Nephron*. – 2019. – Vol. 143. – P. 174–178. DOI: 10.1159/000500167
- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2005. – Vol. 365 (946). – P. 1231–1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X.
- NGAL Is an Early Predictive Biomarker of Contrast-Induced Nephropathy in Children / R. Hirsch, C. Dent, H. Pfriend [et al.] // *Pediatr Nephrol Berl Ger.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2089–2095.
- Evaluation of a Urinary Kidney Biomarker Panel in Rat Models of Acute and Subchronic Nephrotoxicity / D. Hoffmann, T. C. Fuchs, T. Henzler [et al.] // *Toxicology*. – 2010. – Vol. 277. – P. 49–58.
- Coumarin from *Hydrangea paniculata*, Slows down the Progression of Membranous Glomerulonephritis by Anti-Inflammatory Effects and Inhibiting Immune Complex Deposition. *Evid. Based Complement / S. Zhang, H. Xin, Y. Li [et al.] // Altern. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 819296.
- Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis / F. Zhou, Q. Luo, L. Wang, L. Han // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2016. – Vol. 49 (3). – P. 746–755.
- Meta-analysis of the diagnostic value of serum, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the detection of acute kidney injury in patients with sepsis / H. Zhou, J. Cui, Y. Lu [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2021. – Vol. 21 (4). – 386. DOI: 10.3892/etm.2021.9817.
- Clinical Implementation of NGAL Testing to Improve Diagnostic Assessment of AKI Episodes in a Canadian Center / J. M. Côté, R. Authier, I. Ethier [et al.] // *Can. J. Kidney Health Dis.* – 2022. – Vol. 17 (9). – 20543581221118991. DOI: 10.1177/20543581221118991.

19. Clinical Implementation and Initial Experience of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Testing for the Diagnostic and Prognostic Assessment of Acute Kidney Injury Events in Hospitalized Patients / J. M. Côté, L. Lyons, P. J. Twomey [et al.] // *Nephron*. – 2022. – Vol. 146 (3). – P. 306–314. DOI: 10.1159/000518611.
20. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Reflects the Severity of Renal Impairment in Subjects Affected by Chronic Kidney Disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2008. – Vol. 31. – P. 255–258.
21. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension / F. Gharishvandi, F. Kazerouni, E. Ghanei [et al.] // *Iran Biomed. J.* – 2015. – Vol. 19(2). – P. 76–81.
22. Leukocyte Activation in Atherosclerosis: Correlation with Risk Factors / A. M. Elneihom, P. Falke, B. Hedblad [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 131. – P. 79–84.
23. Increased Systemic and Myocardial Expression of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Clinical and Experimental Heart Failure / A. Yndestad, L. Landrø, T. Ueland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1229–1236.
24. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure / D. Bolignano, G. Basile, P. Parisi [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2009. – Vol. 12. – P. 7–14.
25. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure / A. Yndestad, L. Landrø, T. Ueland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (10). – P. 1229–1236. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp088.
26. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure / K. Damman, S. Masson, H. L. Hillege [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2705–2712.
27. Prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin on the first day of admission for adverse events in patients with acute decompensated heart failure / Y. Nakada, R. Kawakami, M. Matsui [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2017. – Vol. 6.
28. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Committee for Practice Guidelines / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (14). – P. 1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
29. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review / P. L. Santaguida, A. C. Don-Wauchope, M. Oremus [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2014. – Vol. 19. – P. 453–470.
30. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial / A. S. Maisel, C. Mueller, R. Fitzgerald [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 846–851.
31. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury – A systematic review / V. Marakala // *Clin. Chim Acta.* – 2022. – Vol. 536. – P. 135–141. DOI: 10.1016/j.cca.2022.08.029.
32. Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update / N. Papadopoulou-Marketou, C. Kanaka-Gantenbein, N. Marketos [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2017. – Vol. 54 (5). – P. 326–342. DOI: 10.1080/10408363.2017.1377682.
33. Increased tubular proliferation as an adaptive response to glomerular albuminuria / J.-K. Guo, A. Marlier, H. Shi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23 (3). – P. 429–437. DOI: 10.1681/ASN.2011040396.
34. Urinary extracellular vesicles as a source of NGAL for diabetic kidney disease evaluation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / F. Ugarte, D. Santapau, V. Gallardo [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 654269. DOI: 10.3389/fendo.2021.654269.
35. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes / J. A. de Carvalho, E. Tatsch, B. S. Hausen [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2016. – Vol. 49 (3). – P. 232–236. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016.
36. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus / H. S. Assal, S. Tawfeek, E.A. Rasheed [et al.] // *Clin. Med Insights Endocrinol Diabetes.* – 2013. – Vol. 6. – P. 7–13.
37. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease / K. S. Woo, J. L. Choi, B. R. Kim [et al.] // *Diabetes Metab J.* – 2012. – Vol. 36 (4). – P. 307–313. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.4.307.
38. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies / X. Y. Tang, J. B. Zhou, F. Q. Luo [et al.] // *Ren Fail.* – 2019. – Vol. 41 (1). – P. 446–454. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1617736.
39. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons / T. Kuwabara, K. Mori, M. Mukoyama [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75 (3). – P. 285–294. DOI: 10.1038/ki.2008.499.
40. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure / V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2022. – Vol. 27 (2). – P. 625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w.

Summary

A marker of tubular dysfunction is lipocalin associated with gelatinase of neutrophils

O. M. Bilovol, I. I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article reviews studies devoted to the prognostic effectiveness of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). NGAL is a predictor of acute kidney injury. The content of NGAL in urine is a more effective indicator for the diagnosis of acute kidney injury, compared to NGAL in serum and blood plasma. The results of this review prove that the predictive performance is also influenced by age, gender (higher predictive value in women than men), urinary tract infection and renal dysfunction (higher predictive value in patients with chronic kidney disease), etc.

Key words: lipocalin, chronic kidney disease, biomarkers, proteins

Безпечність часто вживаних безрецептурних препаратів при самолікуванні при COVID-19

Анотація

Під час пандемії COVID-19 значно почастишали випадки самолікування. Поширення оманливої та непевної інформації щодо ефективності певних препаратів або речовин для профілактики та лікування COVID-19 стало основним фактором, що сприяло цьому явищу. Разом зі збільшенням частоти випадків самолікування зросли і супутні ризики, такі як несприятлива взаємодія між препаратами, побічні ефекти, токсичність ліків і маскування симптомів. Самолікування при COVID-19 призвело до зловживання ліками, що в деяких випадках спричинило розвиток летальних побічних реакцій. Важливо, щоб під час цієї пандемії препарати з потенційною клінічною ефективністю проти COVID-19 були належним чином вивчені щодо їх ефективності, безпеки та моніторингу. Метою цього огляду є опис наявних доказів ефективності, безпеки та моніторингу препаратів і речовин, які часто використовуються для самолікування пацієнтами з COVID-19 (гідроксихлорохін, нестероїдні протизапальні препарати, івермектин, азитроміцин, вітаміни, аспірин та діоксид хлору) з метою адекватної оцінки їх ризиків, безпечності використання, стратегії моніторингу, а також для підкріплення концепції, що ці речовини не повинні використовуватися для самолікування і потребують призначення лікарем.

Резюме

Безпечність часто вживаних препаратів і речовин для самолікування при COVID-19

Поширення інформації про потенційні методи лікування COVID-19 спонукало людей до самолікування та нараження себе на такі ризики, як несприятлива взаємодія між ліками, побічні ефекти, резистентність до антибіотиків та встановлення неправильного діагнозу. Тому існує необхідність переглянути медичну літературу задля оцінки безпеки та ефективності лікарських засобів і речовин, які зазвичай використовуються населенням для лікування та профілактики інфекції SARS CoV-2. У цьому огляді ми розглянемо препарати, які часто використовуються для самолікування та широко рекламуються, такі як івермектин, гідроксихлорохін, діоксид хлору, азитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати тощо. З метою сприяння відповідальному використанню цих медичних засобів для кожного з них буде надано стислий опис препарату та його механізм дії, а також короткий опис ефективності та безпеки при COVID-19.

Вступ

Пандемія COVID-19 сприяла безвідповідальному самолікуванню через індивідуальний страх заразитися вірусом, обмежений доступ до медичних послуг і масове оприлюднення оманливої або непідтвердженої інформації. Самолікування – це форма лікування, яка, якщо до неї ставитися відповідально, може допомогти

зменшити навантаження на систему охорони здоров'я та полегшити симптоми у пацієнтів. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає відповідальне самолікування як практику, за якої люди лікують симптоми своєї хвороби за допомогою лікарських засобів, які схвалені та доступні без рецепта, мають підтверджені дані про безпеку, належної якості та ефективності та застосовуються за затвердженими показаннями. Однак самолікування в умовах пандемії COVID-19 не може відповідати цим критеріям, оскільки препарати та сполуки, рекомендовані для лікування COVID-19, на сьогоднішній день не мають доведеної ефективності при цьому захворюванні.

На початку пандемії вважалося, що багато препаратів з активністю проти SARS CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром, коронавірус 2) *in vitro* та *in vivo* мають також і клінічну ефективність при COVID-19. Наприклад, гідроксихлорохін і хлорохін можуть мати побічні ефекти, потенційно небезпечні для життя, у випадках відсутності ретельного дозування та контролю використання. Спочатку вони були дозволені та рекомендовані до застосування FDA (Управлінням з контролю за харчовими продуктами та медичними препаратами) та іншими регуляторними органами та рекомендаціями до використання у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 через обнадійливі дані *in vitro* та результати невеликих неконтрольованих досліджень. Проте, оманлива інформація про їхню ефективність спонукала людей до самолікування такими препаратами, що наразило їх на нечасті, але потенційно смертельні побічні ефекти і ускладнення, такі як шлуночкова аритмія, печінкова недостатність та серйозні шкірні побічні реакції (висипання від ліків з еозинофілією та системними симптомами, синдром Стивена-Джонсона). Тим не менш, у світлі серйозних серцево-судинних побічних ефектів (подовження інтервалу QT, аритмії torsades de pointes, раптова смерть) та відсутності доказів ефективності у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, таких як RECOVERY та Solidarity, ці дозволи було скасовано.

Самолікування є проблемою громадської охорони здоров'я, оскільки воно має потенційні ризики, такі як розвиток побічних реакцій на ліки (ПРА), виникнення несприятливої взаємодії між препаратами (взаємодія препарат-препарат, ВПП), резистентності до антибіотиків, токсичність препарату, неправильний вибір ліків і маскування симптомів, деякі з яких можуть мати летальні ускладнення, як обговорювалося вище. Було встановлено, що поширеність самолікування для профілактики та лікування COVID-19 становила 33,9% серед госпіталізованих дорослих із COVID-19 та <4–88% у загальній популяції. Також були проаналізовані причини самолікування у пацієнтів із COVID-19. Основними причинами самолікування були швидкість розвитку захворювання, затримки в отриманні лікарняних послуг, відстань до закладу охорони здоров'я та близькість до аптеки, а найчастіше використовуваними препаратами були вітамін С або полівітаміни та протималарійні препарати, які були переважно куплені в аптеках. І навпаки, Qispe-Sañari та ін. у перехресному багатоцентровому дослі-

дженні виявили, що основними препаратами, які використовувалися для самолікування при COVID-19, були ацетамінофен, ібупрофен, азитроміцин, пеніцилін, антиретровірусні засоби та гідроксихлорохін. Ці медикаменти застосовувалися для лікування різноманітних симптомів, включаючи лихоманку, втому, кашель, чхання, біль у м'язях, закладеність носа, біль у горлі, головний біль та утруднене дихання.

Крім того, існують докази того, що пандемія COVID-19 збільшила кількість повідомлень про побічні реакції, пов'язані з самолікуванням. Наприклад, Gras та ін. порівняли повідомлення про побічні реакції, пов'язані із самолікуванням, у базі даних фармаконагляду Франції у 2020 році з попереднім роком, де вони виявили, що 3,7 % повідомлень про побічні реакції у 2020 році були пов'язані із самолікуванням, порівняно з 1,6 % у 2019 році, демонструючи вищу частку помилки в лікуванні в період COVID-19. Також кілька інших досліджень продемонстрували високу поширеність самолікування під час пандемії; Ashara та ін. виявили, що поширеність випадків самолікування серед студентів-медиків та персоналу центрів третинної медичної допомоги складала 50,4 %. З цих пацієнтів 50 % купували ліки або речовини безпосередньо в аптеці, і найчастіше використовуваними сполуками були парацетамол, вітамін С, цинк, полівітаміни, вітамін D, азитроміцин, сироп від кашлю та ібупрофен. Кілька інших досліджень на основі опитувальників продемонстрували подібні результати при розгляді найчастіше використовуваних препаратів для самолікування при COVID-19; це були анальгетики, протизапальні засоби, антибіотики (азитроміцин), івермектин, хлорохін та вітаміни.

Однак деякі інші речовини, такі як діоксид хлору, також стали популярними під час пандемії COVID-19, особливо в Латинській Америці. На початку пандемії діоксид хлору, дезінфікувальний засіб для очищення стічних вод, рекламували як «чудодійний засіб» від COVID-19 і навіть було схвалено в деяких країнах для лікування та профілактики COVID-19. Однак вплив цієї речовини у високих дозах викликає пригнічення роботи щитоподібної залози, пошкодження ДНК і нейротоксичність. Soriano-Moreno та ін. провели перехресне дослідження для оцінки поширеності використання та факторів, що сприяли споживанню діоксиду хлору. З 3610 дорослих учасників із Перу вони виявили поширеність використання діоксиду хлору для профілактики та лікування COVID-19 як 8 % і 16 % відповідно, що вказує на те, що діоксид хлору є речовиною, яка використовується для самолікування при COVID-19 досить широко.

Нещодавно проведений систематичний огляд практик самолікування для профілактики або лікування COVID-19 показав, що найчастіше використовуваними ліками були антибіотики, хлорохін або гідроксихлорохін, вітаміни або добавки, івермектин та ібупрофен. В інших високоякісних дослідженнях також повідомлялося про інші препарати, такі як аспірин. Базуючись на результатах досліджень, згаданих раніше, метою цього огляду є описати наявні докази щодо ефективності, безпеки та моніторингу препаратів і речовин, що часто використовуються для самолікування у пацієнтів із COVID-19 (гідроксихлорохін, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), івермектин, азитроміцин, вітаміни, діоксид хлору, аспірин), для того, щоб адекватно охарактеризувати їхні ризики, безпечно використання, стратегії моніторингу та підкріпити кон-

цепцію, що ці речовини не повинні використовуватися для самолікування та потребують рецепта лікаря.

Препарат, який використовується для самолікування при COVID-19

ГІДРОКСИХЛОРОХІН

Гідроксихлорохін – це хімічно синтезований лікарський засіб, що модифікує перебіг захворювання, який належить до класу 4-амінохінолінів і наразі використовується для лікування кількох аутоімунних захворювань; зокрема системного червоного вовчка (СЧВ), де він показав свою найбільшу ефективність. Цей препарат також має протималарійну, протизапальну, протиінфекційну та імунomodulatory дію. Більшість механізмів дії гідроксихлорохіну пояснюється його властивостями як слабого луга та високоліпофільної сполуки, що дозволяє йому проникати в лізосоми, ендосоми та аутофагосоми, підвищуючи їх рН і тим самим перешкоджаючи функції везикулярних ферментів (перетворення гемму на гемозоїн у малярійного паразита, втручання в процесинг і презентацію антигену, пригнічення злиття вірусу та мембрани клітини). Підвищення рН, викликане гідроксихлорохіном в ендосомі, що містить МНСII (головний комплекс гістосумісності II), запобігає відсіканню інваріантного ланцюга і, таким чином, утворенню комплексу МНСII/пептид (зазвичай лише з антигенами з низькою спорідненістю, такими як аутоантигени), що зрештою призводить до перешкоджання вивільненню цитокінів, активації В-клітин та індукції апоптозу аутореактивних Т-клітин. Нещодавно гідроксихлорохіну також було приписано пригнічення передачі сигналу toll-подібного рецептора. Враховуючи його протизапальні та потенційні противірусні властивості, здавалося раціональним оцінити дію цієї сполуки проти SARS CoV-2. Дослідження *in vitro* показали, що хлорохін і гідроксихлорохін можуть перешкоджати проникненню SARS CoV-2 у клітину.

Ефективність при COVID-19. Завдяки доказам противірусної активності гідроксихлорохіну та хлорохіну проти SARS CoV-2 *in vitro*, з'явилось кілька клінічних випробувань щодо їх застосування при COVID-19, хоча вони й мали суперечливі результати. Нещодавній мета-аналіз розглянув лише сліпі плацебо-контрольовані РКД (рандомізовані контрольовані дослідження) для оцінки ефективності та безпеки гідроксихлорохіну для профілактики та лікування COVID-19. Гідроксихлорохін як препарат до- та постконтактної профілактики не продемонстрував зниження ризику інфікування SARS CoV-2; як препарат для лікування амбулаторних пацієнтів, цей препарат не продемонстрував зниження ризику госпіталізації або смерті, а окремі результати не показали клінічної користі. Що стосується гідроксихлорохіну для лікування госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, в дослідженнях не було виявлено різниці в тривалості перебування в стаціонарі та не зменшувався ризик ШВЛ у пацієнтів, які отримували гідроксихлорохін, порівняно з плацебо. Крім того, мета-аналіз РКД, що оцінював ефект застосування азитроміцину та гідроксихлорохіну при лікуванні госпіталізованих пацієнтів з COVID-19, виявив, що азитроміцин з гідроксихлорохіном або без нього не впливає на смертність або на потребу в ШВЛ.

Безпека та моніторинг. Гідроксихлорохін, як правило, є безпечним препаратом; однак він є субстратом для CYP2 C8,

Сур3А4/5 і Сур2D6; тому він здатний до багатьох фармакокінетичних взаємодій, деякі з яких призводять до клінічно значущих взаємодій між препаратами. Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, біль у животі та діарея, є основними побічними реакціями, пов'язаними з гідроксихлорохіном; тому його рекомендується приймати під час їди. Повідомлялося також про рідкісні випадки підвищення показників функції печінки (LFT) і фульмінантної печінкової недостатності. Кардіотоксичність може виникати внаслідок хронічного впливу гідроксихлорохіну як наслідок його впливу на функцію лізосом, що призводить до накопичення глікогену та фосфоліпідів. Крім того, були описані гострі порушення провідності, оскільки гідроксихлорохін блокує I_{Kr} (швидкий компонент уповільненого випрямляючого калієвого потоку) серцевого потенціалу дії через інгібування калієвого каналу Kv 11.1, що призводить до аритмії torsades de pointes. Ці аритмії були основною проблемою на початку пандемії, оскільки багато препаратів із потенціалом подовження інтервалу QT застосовувалися одночасно. Крім того, індукована гідроксихлорохіном лізосомальна дисфункція також призводить до накопичення ліпофусцину, який є токсичним для фоторецепторів та епітеліальних клітин сітківки, що спостерігається при очній токсичності, спричиненій гідроксихлорохіном.

Була взята до уваги екстрапольована інформація про лікування гідроксихлорохіном при СЧВ щодо моніторингу під час тривалого прийому препарату. Важливо враховувати, що добова доза гідроксихлорохіну >5 мг/кг (реальної ваги); хронічна хвороба нирок 3, 4 або 5 стадії; кумулятивна доза >600–1000; і ад'ювантна терапія тамоксифеном є факторами ризику для розвитку очної токсичності, і їх необхідно брати до уваги при призначенні лікування. Базове офтальмологічне обстеження слід проводити протягом перших 6 місяців лікування. У разі хронічного захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв дозу необхідно відрегулювати до максимальної 3 мг/кг. Що стосується міопатій або кардіоміопатій, слід вимірювати рівні креатинінкінази та лактатдегідрогенази перед початком лікування та кожні 3–6 місяців. Слід також контролювати м'язову силу та сухожилкові рефлексії. Моніторинг гострого лікування гідроксихлорохіном має включати оцінку факторів ризику подовження інтервалу QT, таких як електролітні відхилення, ниркова недостатність, структурне захворювання серця та одночасне застосування інших препаратів з відомим ризиком подовження інтервалу QT.

ІВЕРМЕКТИН

Івермектин – це протипаразитарний препарат, який широко використовується в повсякденній клінічній практиці. Під час пандемії він продемонстрував інгібіторні властивості щодо реплікації SARS CoV-2, а також щодо інших вірусів. Вважається, що його механізм дії полягає у зв'язуванні та дестабілізації α/β 1-гетеродимера імпорину (IMP), таким чином запобігаючи зв'язуванню IMP α / β 1 з вірусним білком і його потраплянню в ядро. Це може підвищити кліренс вірусу і, таким чином, зменшити ймовірність розвитку інфекційного процесу. Це був один із найбільш згадуваних препаратів під час пандемії через його противірусний потенціал, з численними результатами в детальних дослідженнях, які, як пра-

вило, проводилися з невеликими популяціями та в нестандартизованих схемах лікування.

Ефективність при COVID-19. Стусіані та ін. опублікували у своєму мета-аналізі, що не було відмінностей у рівнях смертності між групою лікування івермектином і контрольними групами (нижчий рівень достовірності). У пацієнтів із серйозними супутніми захворюваннями (3 звіти, 304 пацієнти) застосування івермектину значно знизило смертність, порівняно з контрольною групою. Що стосується прогресування захворювання (до тяжкої пневмонії, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і штучної вентиляції легень), результати були такими ж. Ці докази обмежені, і приблизно 36 % досліджень мали високу ймовірність упередженості оцінок. Систематичний огляд літератури показав, що івермектин може впливати на зниження смертності та кліренсу вірусу. Однак терапевтичні режими в різних дослідженнях значно відрізнялись і мали важливі обмеження методологічного дизайну.

Кокранівський огляд оцінив ефективність і безпеку івермектину, порівняно зі стандартним лікуванням, плацебо або будь-яким іншим перевіреним втручанням для людей із COVID-19, які отримують стаціонарне чи амбулаторне лікування, а також для профілактики інфекції SARS CoV-2. На підставі наявних доказів автори дійшли до висновку, що вони не впевнені в ефективності та безпеці івермектину для лікування або профілактики COVID-19. Деякі експериментальні дослідження на моделях мишей показують, що зрештою суміш ремдесивіру та івермектину може мати синергетичний ефект у веденні пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2. Втім, ми сподіваємося побачити деякі результати мета-аналізу, що вивчає вплив івермектину на популяцію.

Безпека та моніторинг. Padrozo та ін. проаналізували в невеликій групі особливості самолікування у медичних працівників з діагнозом COVID-19. При аналізі групи, яка приймала івермектин, вони виявили, що не було статистично значущих відмінностей у клінічній тяжкості перебігу захворювання; однак біль у животі, діарея та зміни смаку були частішими у тих, хто отримував кілька доз цього препарату.

У дослідженні, проведеному Rorr та ін., дані про наявність побічних реакцій через 10, 14 і 28 днів не були переконливими. Mohan та ін. у своєму дослідженні зафіксували частоту абдомінального болю в 11,2 %; вони не виявили серйозних побічних ефектів при дозах 12 і 24 мг івермектину. Стусіані та ін. у своєму мета-аналізі описують приблизну частоту від 1 % до 2 %.

При застосуванні івермектину рекомендується контролювати шкірні реакції, а також запаморочення, атаксію, сплутаність свідомості, тахікардію, ортостатичну гіпотензію та підвищення трансаміназ.

FDA та інші установи, відповідальні за нагляд за лікарськими засобами, наразі рекомендують не використовувати препарат за цим показанням, доки не будуть доступні переконливі дані досліджень, які б підтверджували цю рекомендацію.

АЗИТРОМІЦИН

Макроліди – це бактеріостатичні засоби, похідні *Streptomyces erythreus*. Азитроміцин – напівсинтетичне похідне еритроміцину, перший макролід. Він діє шляхом оборотного зв'язування з 50-ю субодиницею бактеріальної рибосоми, перешкоджаючи транс-

локації молекул tРНК на рибосомі з акцепторного сайту до пептидного сайту, що призводить до порушення синтезу білка.

Ефективність при COVID-19. Антибактеріальна дія азитроміцину сприяла його використанню при інфекції COVID-19; однак дослідження не продемонстрували його ефективності, принаймні при монотерапії. Пошкодження альвеол унаслідок інфекції SARS CoV-2 призводить до підвищення ризику бактеріальної коінфекції; у таких випадках існують міжнародні рекомендації (Національний інститут охорони здоров'я та догляду, Американське торакальне товариство та Американське товариство інфекційних захворювань), які рекомендують використання антибіотиків, враховуючи мікробіологічні та клінічні дані для скерування відповідної терапії. Використання антибіотиків, таких як азитроміцин, не рекомендується, якщо немає доказів бактеріальної пневмонії.

Крім антибактеріальної дії азитроміцину має імуномодулюючий ефект. Дослідження *in vitro* показали, як азитроміцин впливає на різноманітні механізми запалення, включаючи сигнальні білки ERK $\frac{1}{2}$ (кіназа, що регулюється позаклітинним сигналом) і NF- κ B (підсилювач легкого ланцюга ядерного фактора каппа-активованих В-клітин), що беруть участь у виробленні цитокінів, які є одним із ідентифікованих факторів, пов'язаних із смертністю від COVID-19. На сьогоднішній день немає доказів протівірусної активності азитроміцину проти SARS CoV-2, на відміну від інших вірусів, таких як Ебола або Зіка. З початку пандемії деякі дослідження повідомляли про значне зниження вірусного навантаження при короткому курсі лікування (3–6 днів) азитроміцином 500 мг на день у перший день і 250 мг на день в комбінації з гідроксихлорохіном. Однак, ці дослідження мали проблеми з рандомізацією, малі вибірки, а також методологічні підводні камені, які могли спотворити результати. Систематичний огляд навіть виявив збільшення смертності на 7 % у пацієнтів, які отримували обидва препарати в нерандомізованих дослідженнях. Незважаючи на всі біологічні ефекти, пов'язані з азитроміцином, дослідження не продемонстрували його ефективності окремо або разом з протималарійними препаратами у зменшенні потреби в кисневій терапії, лікування у відділенні інтенсивної терапії, тривалості госпіталізації або рівня смертності, пов'язаних з COVID-19.

Безпека та моніторинг. Однією з головних причин для занепокоєння є ризик подовження інтервалу QTc, визначений у більшості досліджень як високий при значеннях >500 мс або подовження QT більш ніж на 60 мс від вихідного рівня. З початком пандемії зростає кількість повідомлень про серцево-судинні побічні ефекти, включаючи подовження інтервалу QTc і шлуночкові аритмії, навіть при інших захворюваннях ніж COVID-19, що призвело до скасування екстреного дозволу FDA на використання таких препаратів, як гідроксихлорохін і азитроміцин, при COVID-19. Дослідження показують, що існує значно підвищений ризик подовження інтервалу QTc при використанні азитроміцину в комбінації з гідроксихлорохіном протягом перших 4 днів лікування, порівняно з монотерапією, що супроводжується значним вкороченням інтервалу QTc після припинення лікування. Крім того, ризик летальних серцевих ускладнень (TdP, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків або зупинка серця) асоціюється з комбінацією азитроміцину та гідроксихлорохіну із підвищенням середнього ризику тяжкої аритмії на 12,27 %; однак популяція з ішемічною хворобою серця та застій-

ною серцевою недостатністю має вищий ризик. Ретроспективне дослідження показало, що ризик TdP становив 0,4 % у 251 пацієнта з COVID-19, що набагато вище, ніж при прийомі інших добре відомих препаратів, що подовжують QTc, які мають ризик 0,1 %, наприклад, соталол. Існує неоднорідність вихідних характеристик відібраних пацієнтів, і не всі фактори ризику, які сприяють подовженню інтервалу QTc, були враховані в аналізі всіх досліджень (стать, хронічні захворювання, вік, електролітні зміни, генетичний фактор), таким чином, ризик у певних популяціях досі невідомий, наприклад, молодші пацієнти можуть мати менший ризик через низьку поширеність структурних захворювань серця, порівняно зі старшими. Навпаки, азитроміцин сам по собі не виявив значного ризику цих ускладнень, що свідчить про важливість взаємодії лікарських засобів у вимірюванні загального ризику подовження інтервалу QT. У світлі цих доказів доцільно підтримувати ретельний електрокардіографічний моніторинг при застосуванні азитроміцину в комбінації з гідроксихлорохіном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT. Слід взяти до уваги, що подовження QTc важче оцінити у випадках, коли спостерігається також супутнє подовження QRS; як і у випадку протималарійних засобів, у цих випадках в певних групах було вирішено вимірювати інтервал JTc від точки J на початку сегмента ST до кінця зубця T, корелюючи показник 410 мс з 500 мс інтервалу QT.

Інші побічні ефекти, пов'язані з терапією азитроміцином, включають розлади шлунково-кишкового тракту, гепатотоксичність і реакції гіперчутливості, але жоден з них не був актуальним при лікуванні COVID-19.

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ

НПЗЗ широко використовуються в усьому світі для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, а також для лікування ноцицептивного болю, а іноді як жарознижувальний засіб. Механізм їх дії полягає в інгібуванні циклооксигенази (ЦОГ) 1 і 2, також відомої як простагландінова ендопероксидсинтетаза, їх селективність щодо ізоформи ферменту визначається в основному їх хімічною структурою. У результаті знижується вироблення простагландинів і тромбоксану A2 при синтезі арахідонової кислоти.

Синтез простагландинів був пов'язаний із прозапальною активністю SARS CoV-2, а також з його проникненням у клітини хазяїна та реплікацією вірусу. Кілька дослідників повідомляли про взаємодію рецепторів простагландинів, таких як EP4 (рецептор 4 простагландину E2), асоційованих зі зв'язуванням клітинної поверхні з імуноглобулінами. У той же час інфекція SARS CoV-2 показала значне збільшення синтезу та експресії ЦОГ-1 і ЦОГ-2, а також активізацію виробництва PGE2 у мононуклеарних клітинах. І навпаки, спостерігався вплив на вроджену імунну відповідь.

Ефективність при COVID-19. Дебати щодо того, чи підвищують НПЗЗ (особливо ібупрофен) сприйнятливості до зараження SARS CoV-2, обговорювалися з початку пандемії. Деякі дані виявили посилення експресії рецепторів АПФ2 (ангіотензинперетворювального ферменту), а також маскування таких симптомів, як лихоманка. Однак численні регуляторні органи не дали рекомендацій щодо цього через відсутність переконливих доказів.

Lund та ін. провели популяційне когортне дослідження, аналі-

зуючи вплив застосування НПЗЗ на пацієнтів із позитивним результатом SARS CoV-2. У відповідних аналізах лікування НПЗЗ не було пов'язане зі смертністю, ризиком госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, штучною вентиляцією легень або замісною терапією нирок. Деякі обмеження дослідження можуть бути пов'язані з використанням НПЗЗ для лікування ранніх симптомів SARS CoV-2, а також з відсутністю інформації про призначений терапевтичний режим і його дотримання. Кілька мета-аналізів показали, що використання НПЗЗ, включаючи ібупрофен, не підвищує ризик серйозних ускладнень, таких як тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), госпіталізація, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та смерть у пацієнтів як з підтвердженою, так і з підозрою на інфекцію SARS CoV-2.

Безпека та моніторинг. У ретроспективному обсерваційному когортному дослідженні використання НПЗЗ асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку гострого ураження нирок у пацієнтів із COVID-19. Однак важливо відмітити, що деякі з них також отримували по кілька антибіотиків, таких як ванкоміцин, піперацилін/тазобактам та аміноглікозиди, зі значним ризиком нефротоксичності.

Ризик ураження шлунково-кишкового тракту пов'язаний із механізмом дії НПЗЗ, і, як правило, вищі дози пов'язані з вищим ризиком таких ускладнень. Ураження шлунково-кишкового тракту трапляються навіть при прийомі селективних інгібіторів ЦОГ-2. При лікуванні COVID-19 це не може бути серйозним недоліком, оскільки очікувана тривалість лікування не перевищуватиме від кількох днів до кількох тижнів. Однак пацієнти зі значними супутніми серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ожирінням, неконтрольованим діабетом, ішемічною хворобою серця або ішемічним інсультом) можуть бути не найкращими кандидатами для використання цього препарату.

Щодо призначення НПЗЗ у загальному було надано рекомендації, екстрапольовані з традиційних сценаріїв. Контролюйте дозу препарату для пацієнта та супутні захворювання (наприклад, ожиріння, неконтрольований цукровий діабет, серцево-судинні захворювання), а також сироватковий креатинін, азот сечовини, формулу крові та рівень трансаміназ (іноді підвищені у пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2). Також рекомендується не застосовувати лікування НПЗЗ протягом тривалого періоду.

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА

Як і у випадку з НПЗЗ, використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) широко обговорюється, в принципі, через ризик коагулопатії через ендотеліальну дисфункцію та тромбоз мікросудин, які можуть виникнути у людей з інфекцією SARS CoV-2. АСК пов'язують зі зниженням частоти атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD) при використанні для первинної профілактики; однак це навряд чи буде клінічно значущим, враховуючи збільшення ризику кровотечі. Що ще важливіше, ефект від лікування аспірином не збільшується, як багато припускають, із збільшенням ризику ASCVD.

Ефективність при COVID-19. Існує багато досліджень із різними результатами, що проводились з метою підтвердження зв'язку використання АСК із захворюваністю та смертністю пацієнтів із COVID-19; однак розмір популяції, характеристики госпіталізації пацієнтів під час надання медичної допомоги та використан-

стання інших ліків можуть зрештою обмежувати використання результатів цих досліджень.

Kow та Hassan опублікували мета-аналіз, у якому вони повідомили про зниження ризику тяжкої форми COVID-19 при застосуванні аспірину, порівняно з відсутністю лікування (зведене співвідношення шансів=0,50; 95 % довірчий інтервал=0,32–0,77). Мета-аналіз, проведений Ritika та Anoop, виявив, що співвідношення шансів становить 0,70 (0,63, 0,77), що вказує на меншу ймовірність смерті пацієнтів із COVID-19 у групі аспірину, порівняно з групою без аспірину. Однак ефект 0,00 (–0,04, 0,04) не підтверджувався після виключення з розрахунків нетипових пацієнтів.

Навпаки, Sahai та ін. провели описовий аналіз, у якому вони повідомили, що використання низьких доз АСК не мало значного впливу на смертність, порівняно з тими, хто не приймав цей препарат (13,3–15,3 %, $p=0,53$); однак, використовуючи комбіновану тромботичну кінцеву точку ІМ (інфаркт міокарда), ВТЕ (венозні тромбоемболії) та тромботичний інсульт, аспірин був пов'язаний із більшою кількістю тромботичних подій (9,3 % при прийомі аспірину проти 2,8 % без аспірину; $p=0,005$).

Хоча численні дослідження стверджують, що немає істотного впливу на смертність при прийомі АСК, існують і інші докази, тому важливо продовжувати оцінювати вплив цього типу препаратів на результати перебігу COVID-19.

Безпека та моніторинг. Хоча існує зовсім небагато досліджень, які аналізували безпеку АСК у пацієнтів із SARS CoV-2, важливо пам'ятати, що цей стан зазвичай супроводжується не лише тромботичними подіями, а й кровотечею та тромбоцитопенією, тому ризик кровотечі слід завжди враховувати. Подібним чином, пацієнтам із серцево-судинними тромботичними подіями, які потребують як антикоагулянтної, так і антитромбоцитарної терапії, АСК слід застосовувати з обережністю.

ВІТАМІНИ (АСКОРБІНОВА КИСЛОТА)

Вітамін С був запропонований для лікування респіраторних інфекцій з моменту його виділення в 1930-х роках, і з цієї причини він також був одним із найчастіше використовуваних препаратів під час пандемії. Останні дослідження показують, що аскорбінова кислота може послабити патологічні реакції в мікроциркуляторному руслі. Деякі дослідження показали, що інфузія аскорбінової кислоти покращує капілярний кровотік і реакцію мікросудин та артерій на вазоконстриктори у піддослідних тварин.

Вітамін С є гідрофільною речовиною, що обмежує його проходження шляхом простої дифузії. Поглинання, розподіл і елімінація здійснюються родинною білками натрій-залежного переносника вітаміну С (SVCT), які спільно транспортують іони натрію та аскорбат (ASC).

Завдяки своєму антиоксидантному, імуномодулювальному та вторинному протизапальному механізму вітамін С може стати фармакологічною стратегією лікування пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2.

Ефективність при COVID-19. Існує лише кілька клінічних досліджень, які вивчали вплив аскорбінової кислоти на смертність пацієнтів з інфекцією SARS CoV-2. Ці дослідження, які були виконані, мають численні обмеження, а також невелику досліджувану популяцію.

Tomas-Irriguible і Bielsa-Berrocal зафіксували, що найкритичніші пацієнти, госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії, мали низький або такий, що неможливо визначити, рівень вітаміну С у сироватці крові. Однак, через обмеженість цих досліджень, автори рекомендують проведення подальших досліджень, щоб підтвердити дані при цій патології. Деякі дослідження, проведені в Китаї та Фінляндії, показали, що використання високих доз вітаміну С може зменшити тривалість респіраторних симптомів, таких як кашель, втома та задишка, а також сприяти збільшенню співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Thomas та ін. провели відкрите рандомізоване факторне дослідження з використанням вітаміну С; однак після проміжного аналізу дослідження було припинено через відсутність користі.

Наразі ще розробляються протоколи, що аналізують результати застосування аскорбінової кислоти та вітаміну D.

Безпека та моніторинг. Серед побічних ефектів, зареєстрованих при застосуванні високих доз аскорбінової кислоти, є гостре пошкодження ниркових каналців і оксалатна нефропатія, тому було б доречно контролювати пацієнтів із супутнім захворюванням нирок або з кількома факторами ризику, пов'язаними з пошкодженням нирок.

Також повідомлялося про ризик гемолізу в пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в анамнезі.

ДІОКСИД ХЛОРУ ТА ПОХІДНІ ХЛОРУ

Діоксид хлору (ClO_2) та інші похідні хлору використовуються як дезінфікуювальні засоби в багатьох сценаріях через їхні сильні окислювальні властивості. ClO_2 зазвичай походить із хлориту натрію, змішаного з водним розчином інших кислот. Інактивація та денатурація багатьох білків призводить до пошкодження органічних сполук, включаючи інактивацію вірусу. Доведено, що ClO_2 інактивує бактеріальні віруси через взаємодію з білками вірусного капсиду без значного пошкодження матеріалу РНК. Відтоді була висунута гіпотеза, що ClO_2 взаємодіє із залишками амінокислот, головним чином цистеїну, тирозину, триптофану, гістидину, гідроксипроліну та проліну з меншою швидкістю. Наприклад, антимікробна активність проти вірусу грипу була пов'язана з денатурацією гемаглютиніну через залишок триптофану, що перешкоджає його здатності зв'язуватися з рецепторами. SARS CoV-2 містить подібний білок із 54 залишками тирозину, 12 триптофану та 40 залишками цистеїну.

Щоб бути ефективним, ClO_2 повинен використовуватися у водному розчині, тому використання зволоженого газу також може інактивувати частки вірусів у навколишньому середовищі. Існують методи дезінфекції, які використовують розпилені розчини ClO_2 для досягнення швидшого розсіювання без досягнення граничних значень, 0,1 ppm TWA та 0,3 ppm STEL.

Ефективність при COVID-19. Наявність SARS CoV-2 у ротовій порожнині та верхніх і нижніх дихальних шляхах веде до біологічної правдоподібності версії того, що дезінфекція носової та ротової порожнин шляхом прямого нанесення ClO_2 може зменшити вірусне навантаження. Його дезінфікуювальні властивості привели до

значного поширення реклами продуктів, що містять ClO_2 , для профілактики та лікування COVID-19 при пероральному або парентеральному введенні. Кокранівський огляд антимікробних рідин для полоскання рота та назальних спреїв, які застосовували пацієнти з підозрюваною або підтвердженою інфекцією COVID-19, виявив відсутність клінічних доказів ефективності цих підходів, відсутність серйозних наукових досліджень щодо цих продуктів, відсутність інформації про зміни вірусного навантаження у пацієнтів, частоти позитивних результатів тесту на COVID-19 або інфекції, а також побічних ефектів, таких як аносмія, зміни локального мікробіому в ротовій порожнині, носовій порожнині або глотці.

Окисні властивості ClO_2 можуть впливати на альвеоли людини; у достатній кількості ClO_2 може зменшити вміст глутатіону та інших антиоксидантів, взаємодіючи безпосередньо з епітеліальними клітинами, що призводить до пошкодження легенів, коли дозволені граничні значення концентрації ClO_2 перевищуються. FDA отримало повідомлення про шлуночкову аритмію, метгемоглобінемію, гемолітичну анемію, пов'язану з дисфункцією печінки, та діарею при прийомі пероральних препаратів ClO_2 .

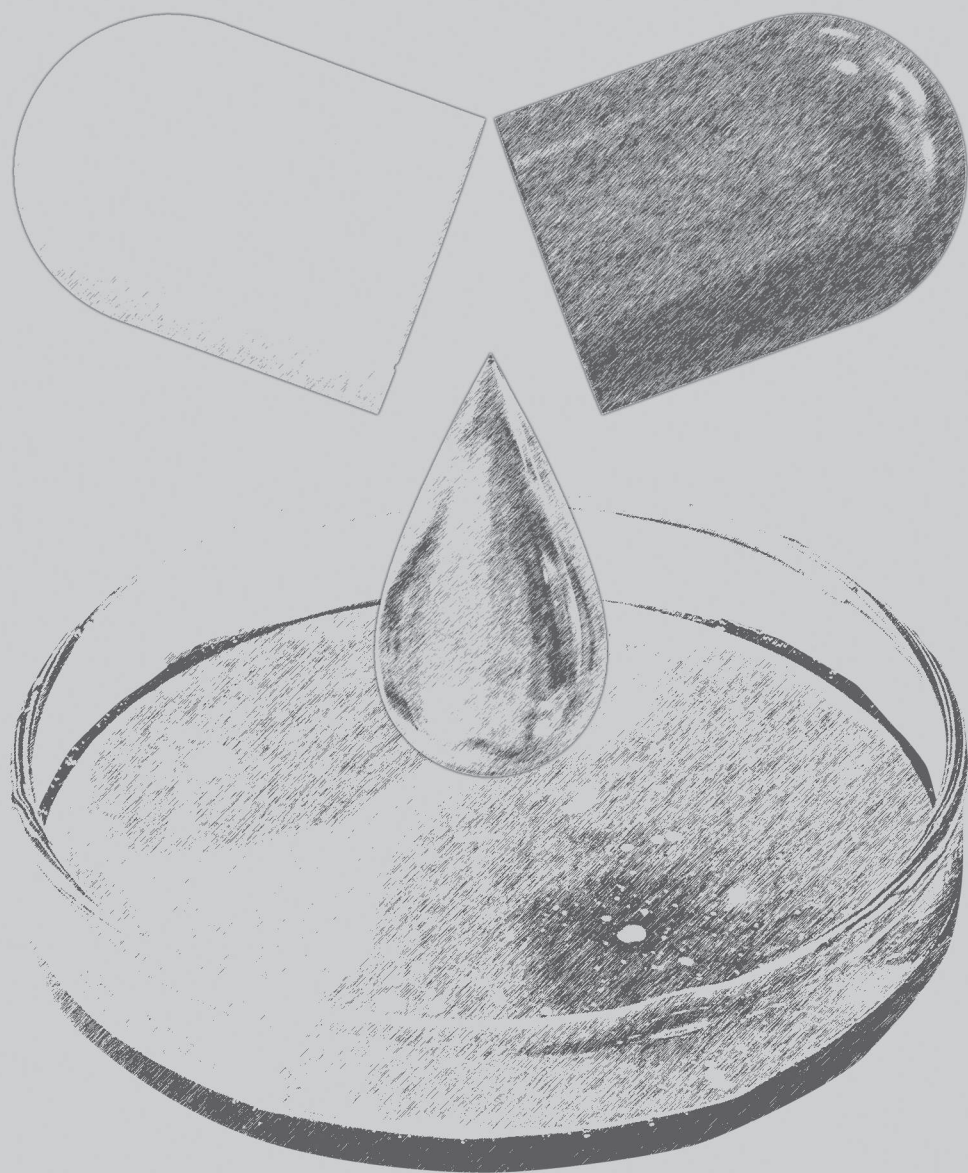
Безпека та моніторинг. На сьогоднішній день Панамериканська організація охорони здоров'я (ПАО) не рекомендує використовувати діоксид хлору або хлорит натрію перорально або парентерально пацієнтам із підозрою на COVID-19 або з діагнозом COVID-19. Наразі додаткові дослідження не проводяться, ймовірно, через відсутність біологічної правдоподібності або попередніх клінічних доказів, які б підтверджували ефективність речовини у профілактиці чи лікуванні, а також через високий ризик потенційних серйозних побічних ефектів.

Висновок

Самолікування є природною поведінкою у відповідь на складну ситуацію, таку як пандемія COVID-19. Однак самолікування пов'язане з ризиком розвитку побічних реакцій та несприятливої взаємодії між препаратами, тому медичні працівники повинні визнати цю практику та розробити підходи до неї, щоб забезпечити правильне використання ліків. Більшість препаратів, які використовуються для самолікування COVID-19, не мають достатніх доказів ефективності і безпеки, а доступні дослідження мають важливі обмеження. Самолікування було викликано масовим поширенням оманливої інформації на початку пандемії, що супроводжувалося наданням екстрених дозволів регулюючими органами. Засоби масової інформації повинні нести відповідальність за інформацію, яку вони надають про лікування та медичні препарати, а також підтримувати ідею відповідального самолікування та раціонального використання ліків. Необхідно надати широкую інформацію та ознайомити населення з рекламованими препаратами та речовинами для профілактики та лікування COVID-19, з метою уникнення ризиків самолікування.

Підготовлено за матеріалами

<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/20420986221094141>



Оригінальні дослідження,
клінічні випадки

УДК 616.341-008.7-07

Л. О. МАТЯШ

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

Ефективність використання синбіотика Максібаланс у комплексній терапії синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці в пацієнтів із синдромом подразненої товстої кишки з діареєю

Резюме

Мета – оцінити ефективність синбіотика Максібаланс у комплексній терапії синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР) у пацієнтів із синдромом подразненої кишки (СПК) з діареєю за допомогою водневого дихального тесту з глюкозою.

Матеріали та методи. Обстежено 66 хворих на СПК із діареєю, 30 пацієнтів склали контрольну групу. Діагноз СПК визначали згідно з Римськими критеріями IV (2016 р.). Діагноз СНБР підтверджувався за допомогою водневого дихального тесту (ВДТ) з глюкозою. Медикаментозне лікування пацієнтів обох груп включало використання спазмолітиків, рифаксиміну. Пацієнтам першої групи до лікування був доданий синбіотик Максібаланс. Амбулаторне спостереження за пацієнтами тривало 8 тижнів.

Результати. Після закінчення курсу лікування через 4 тижні (1 місяць) пацієнтам був проведений повторний ВДТ з глюкозою з метою контролю ефективності лікування, який показав негативний результат СНБР у 77 % пацієнтів. Пацієнти також повідомили про суттєве покращення стану та зменшення симптомів СПК після курсу лікування з додаванням до терапії синбіотика Максібаланс.

Висновки. Використання комплексної терапії СНБР у пацієнтів із СПК з діареєю, зокрема, невсмоктувальних антибіотиків широкого спектра дії, таких як рифаксимін, а також синбіотика Максібаланс, є безпечним та ефективним підходом до лікування СНБР, сприяє нормалізації, а також зменшенню симптомів СНБ у пацієнтів із СПК з діареєю та покращенню самопочуття.

Ключові слова: синдром надмірного бактеріального росту, синдром подразненої товстої кишки, водневі дихальні тести, Максібаланс, Картера, рифаксимін

Синдром подразненої кишки є частим діагнозом у гастроентерології, це патологічний стан, який визначається за Римськими критеріями IV (2016 р.) як рецидивний біль у животі щонайменше 1 день на тиждень протягом останніх 3 місяців, асоційований з двома і більше симптомами: зв'язок з дефекацією, зміною частоти випорожнення, зміною форми випорожнень [1]. Термін «синдром подразненої кишки» був запроваджений De-Log в 1967 р. Попри те, що слово «синдром» свідчить про наявність певних симптомів, поняття «синдром подразненої товстої кишки» більше відповідає нозологічній одиниці [2]. При гістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки товстої кишки хворих із цим синдромом частіше визначається помірна інфільтрація лімфоїдними елементами з мінімальною кількістю полінуклеарів.

Близько 14–30 % людей у всьому світі страждає на цю патологію, у структурі гастроентерологічних хворих ця цифра збільшується до 49–70 % [3]. З іншого боку, відомо, що багато хворих із цим захворюванням до лікарів взагалі не звертаються, і лише третина з них проходить спеціалізоване обстеження та лікування. Частіше синдром подразненої кишки трапляється у жінок, хоча деякі автори стверджують, що співвідношення чоловіків та жінок однакове. Середній вік хворих становить 30–40 років. Однак завжди необхідно пам'ятати – якщо характерні симптоми синдрому подразненої

кишки з'являються в осіб старше 60 років, то слід виключити органічне захворювання [4].

Синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці – стан, при якому порушуються якісний і кількісний склад мікробного біоценозу тонкої кишки (10^4 і більше колонієутворювальних одиниць на мілілітр (КУО/мл) [5].

Багато симптомів СПК є неспецифічними (здуття живота, спазми, дискомфорт у животі) і можуть імітувати симптоми СНБР [6, 7]. Оскільки симптоми СПК схожі з симптомами при СНБР (діарея, запор, здуття живота, гази та біль), була висунута гіпотеза про те, що багато пацієнтів із СПК мають також СНБР [8]. Насправді деякі вчені вважають, що діагноз СПК слід ставити під сумнів у пацієнтів з непідтвердженим СНБР або у тих пацієнтів, які не відповідають на лікування відповідними антибіотиками [9]. Ця теорія підтверджується низкою досліджень та публікацій, у яких повідомляється, що СНБР за даними дихальних тестів та тонкокишкового аспірату є поширенішим у хворих із СПК, порівняно з пацієнтами без СПК [10, 11]. Систематичний огляд та мета-аналіз досліджень, у яких вивчалась частота СНБР при СПК, показали, що поширення СНБР серед осіб, які відповідають діагностичним критеріям СПК, була від 4 до 64 % [12]. Наприклад, Pimentel та ін. повідомляють, що 84 % пацієнтів із СПК мали позитивний дихальний тест із лактулозою, що підтверджував СНБР, порівняно з 20 %

здорових людей [13]. Також Posserud та його колеги методом тонкокишкової аспірації виявляли підвищену кількість бактерій у тонкій кишці в хворих із СПК, порівняно з контрольною групою без СПК [14]. Kassinen та ін. виявили, що фекальна мікробіота в осіб із СПК значно відрізнялася від здорових суб'єктів, хоча не було жодних повідомлень про різницю у кількості бактерій [15]. Зв'язок між СПК та СНБР підтверджується також тим, що пацієнти із СПК після короткого курсу антибіотиків відчували покращення стану та зникнення симптомів, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо [16].

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Обстежено 66 хворих у віці 18–65 років, в тому числі 38 жінок і 28 чоловіків, у яких були симптоми синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці при СПК із діареєю. Кожен пацієнт був зарахований у дослідження одразу після підписання інформованої згоди. Критеріями виключення із дослідження були прийом антибіотиків та глюкокортикостероїдів за останні 4 тижні до проведення дослідження, прийом проносних препаратів за 3 дні до проведення тесту, тяжкі супутні захворювання та стани: тяжка серцева та легенева недостатність, тяжкі неврологічні порушення, декомпенсований цироз печінки (клас С за Чайлд-П'ю), вірус гепатиту С та В, активна шлунково-кишкова кровотеча. Наступна інформація була записана для кожного пацієнта: вік, стать, зріст, вага, причина ендоскопії, ендоскопічні знахідки, інші захворювання та прийом препаратів. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували всім пацієнтам за стандартною формулою. Перед проведенням верхньої ендоскопії шлунково-кишкового тракту пацієнтам було запропоновано відповісти на питання у спеціальній анкеті з метою виявлення симптомів СНБР. Анкета включала питання щодо наявності симптомів СНБР: біль у животі або дискомфорт, здуття кишечника тощо, тобто оцінювали суб'єктивні відчуття. Відповідно до відповідей, пацієнти були класифіковані як такі, що мають симптоми СНБР, або ті, у яких вони відсутні.

Усім пацієнтам було проведено інструментальну діагностику: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), верхню фіброезофагогастроуденоскопію (ФЕГДС), фіброколоноскопію (ФКС), а також лабораторні аналізи: загальний та біохімічний аналіз крові, визначення ШОЕ, посів тонко- і товстокишкового вмісту, копрограма.

Діагноз СПК визначали за Римськими критеріями IV (2016 р.) – наявність у пацієнта рецидивного болю в животі щонайменше 1 день на тиждень протягом останніх 3 місяців, асоційованого з двома і більше симптомами: зв'язок з дефекацією, зміною частоти випорожнення, зміною форми випорожнень. Усі пацієнти також скаржилися на порушення психоемоційного стану (тривожність, порушення сну, надмірну збудливість).

Діагноз СНБР підтверджували за допомогою водневого дихального тесту (ВДТ) з глюкозою. Пацієнти приймали 50 г глюкози, розведеної в 250 мл води. Проби брали з 15-хвилинними інтервалами протягом 120 хв. Позитивним результатом вважали стійке

збільшення рівня водню до 12 ppm чи більше від вихідного протягом не менше двох послідовних проб.

Методом посіву товстокишкового вмісту ми порівняли кількісні показники товстокишкового посіву хворих обох досліджуваних груп пацієнтів та здорових осіб. Мікробний профіль вмісту товстої кишки в обох досліджуваних групах із СПК з діареєю значно відрізнявся від аналогічних показників здорових людей. У порівнянні зі здоровими людьми в обох групах хворих ми виявили достовірне ($p < 0,01$) майже в півтора рази зниження кількості *Lactobacillus*, збільшення в півтора рази грибів роду *Candida* ($p < 0,01$), в 2,5 рази – *Klebsiella* ($p < 0,002$). В них удвічі частіше висівався *Citrobacter* ($p < 0,05$) і майже втричі – *Staphylococcus* ($p < 0,001$). Натомість у досліджуваних групах, порівняно зі здоровими, відзначалося достовірне зменшення в півтора рази та здорових сапрофітів як біфідо-, лактобактерії та кишкова паличка з нормальними ферментативними властивостями ($p < 0,01$, $p < 0,005$ і $p < 0,05$). Також у хворих із СПК виявляли достовірне збільшення вмісту умовно патогенних мікроорганізмів, таких як *Enterococcus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* і *Staphylococcus*.

Призначене нами лікування базувалося на IV рекомендаціях Римського комітету з вивчення функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту. Воно включало корекцію модифікованих факторів ризику, дотримання режиму харчування, low FODMAP дієти і виключення індивідуально непереносимих продуктів. Лікування синдрому подразненої кишки складається зі збалансованого раціонального харчування з переважанням продуктів, що містять харчові волокна, корекції психоемоційної сфери, підвищення фізичної активності та медикаментозних засобів, спрямованих на нормалізацію моторної функції кишечника, а також мікробного кишкового складу.

Медикаментозне лікування передбачало усунення абдомінального болю у пацієнтів обох досліджуваних груп пацієнтів. Патогенетично обґрунтованим було призначення релаксантів гладких м'язів, які сприяють зниженню тону м'язів кишкової стінки, розслабленню гладком'язових клітин кишкової стінки, покращенню кровообігу, а також зменшенню внутрішньопросвітнього тиску в кишечнику та відновленню пасажу кишкового вмісту. З цієї метою були призначені міотропні спазмолітики – отілонію бромід, мебеверину гідрохлорид у стандартних дозах 1–3 рази на добу курсом на 10–14 днів. При метеоризмі призначали симетикон по 2 капсули 3–5 разів на добу. Пацієнтам із СПК із переважанням діарейного синдрому призначали лоперамід (агоніст m-опіатних рецепторів) у невисоких дозах (2–4 мг на добу).

Відновлення нормальної кишкової мікрофлори у хворих із СПК приводить до полегшення симптоматики, в тому числі до зменшення болю і метеоризму, нормалізації випорожнень. З цієї метою пацієнтам досліджуваних груп призначали антибактеріальний препарат рифаксимін у дозі 1200 мг на добу курсом на 14 днів. Рифаксимін є напівсинтетичним рифаміцином, несистемним невисмоктувальним антибіотиком з ефективною бактерицидною активністю. Антибактеріальна дія охоплює грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми, як аероби, так і анаероби [17].

Дисбіотичні зміни при синдромі подразненої кишки найчастіше супроводжуються дефіцитом лакто- та біфідобактерій та збільшенням популяційного рівня умовно-патогенних мікроорга-

нізмів, появою кишкової палички із зміненими ферментативними властивостями. У зв'язку з цим у лікувальному плані найефективніші пробіотичні, пребіотичні, а також синбіотичні препарати. Одним із таких препаратів є синбіотик Максібаланс, що є комбінацією про- та пребіотика для корекції мікробного кишкового складу. Кожна капсула (200 мг) містить *Streptococcus faecalis* T-110 – 30 млн, *Clostridium butyricum* TO-A – 2 млн, *Bacillus mesentericus* TO-A – 1 млн, *Lactic Acid Bacillus* – 50 млн (*Lactobacillus sporogenes*). *Clostridium butyricum* TO-A активно розмножується завдяки синбіотичному ефекту зі *Streptococcus faecalis* T-110 з утворенням масляної кислоти, яка пригнічує ріст патогенної мікрофлори, підкислює рН, регулює водно-електролітний баланс, стимулює проліферацію клітин слизової оболонки та нормалізує перистальтику кишечника. *Bacillus mesentericus* TO-A утворюють спори, які продукують амілолітичний фермент (амілазу) та протеазу, що сприяє кращому засвоєнню білків та вуглеводів.

З метою корекції психоемоційного стану, а саме нормалізації роботи нервової системи та зменшення рівня тривожності, був призначений комплексний рослинний препарат Картера – по 2 таблетки на добу 1 міс. Картера – природний адаптоген, який сприяє підвищенню стійкості нервової системи до стресу та покращенню якості сну.

Після закінчення курсу лікування через 1 місяць пацієнтам було проведено повторний ВДТ із глюкозою з метою контролю ефективності лікування.

Результати та їх обговорення

Після проведеного лікування в обох досліджуваних групах пацієнтів через 1 місяць повторно було виконано ВДТ із глюкозою. Негативний результат СНБР виявився у 77 % пацієнтів (n=35) (p<0,01), в тому числі у першій групі, з додаванням до схеми лікування синбіотика Максібаланс, негативний тест був у 89 % (n=29), порівняно з іншою групою – 68 % пацієнтів (n=22). Ми виявили зміни як тонкокишкового, так і товстокишкового мікробіому в хворих обох груп. У тонкій кишці досліджуваних груп хворих достовірно частіше, ніж у здорових, виявлявся надлишковий ріст мікроорганізмів (в першу чергу *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Proteus* і *Klebsiella*). Така зміна тонкокишкової мікробіоти може бути однією з причин розвитку порушень моторики, зміни порога сприйняття і накопичення газу в кишечнику, тобто тих симптомів, які наявні у хворих досліджуваних груп.

У кишечнику пацієнтів обох груп також достовірно збільшилася кількість лактобактерій і зменшилася кількість клебсієл. Слід зазначити, що в першій групі пацієнтів також визначалося наростання лактобактерій і зниження умовно-патогенних мікроорганізмів, порівняно з 2 групою пацієнтів. Показано, що прийом синбіотика приводить до нормалізації мікрофлори як тонкої, так і товстої кишки. Відновлення нормальної кишкової мікрофлори у хворих із СПК приводило до полегшення симптоматики, в тому числі до зменшення болю, метеоризму і нормалізації випорожнень. Особливо ефективно комплексна терапія зі включенням синбіотика Максібаланс зменшує такі симптоми СПК як абдомінальний біль, метеоризм і діарея. Пацієнти повідомили також про

зменшення симптомів СПК, а також про суттєве покращення психоемоційного стану після курсу лікування з додаванням препарату Картера.

Висновки

Отримані дані дослідження вказують на те, що синдром НБР у тонкій кишці трапляється у більш ніж половини пацієнтів з діагнозом СПК з діареєю, і, отже, його слід підозрювати у хворих вказаної категорії. Використання синбіотика Максібаланс у комплексній терапії СНБР у пацієнтів із СПК з діареєю підвищує ефективність терапії та сприяє нормалізації кишкового мікробного складу, а також зменшенню симптомів СНБ у пацієнтів із СПК з діареєю та покращенню самопочуття.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Ткач С. М. Самое ожидаемое событие года в гастроэнтерологии: Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2016. – № 2 (40). – С. 24–26.
2. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, B. M. Spiegel, N. J. Talley, P. Moayyedi // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 7. – P. 1279–1286.
3. Frizzera C. L. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome / C. L. Frizzera, B. D. Cash // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 1271–1281.
4. Kassinen A. The fecal microbiota of IBS patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuollo // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 24–33.
5. Brian E. L. Perspective: An easier diagnosis / E. L. Brian // Nature. – 2016. – No. 533. – P. S107.
6. Drossman D. A. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / D. A. Drossman, W. L. Hasler // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, Issue 6. – P. 1257–1261.
7. Barshop K. New Pathways, New Targets: Visceral Hypersensitivity Pathogenesis in Irritable Bowel Syndrome / K. Barshop, K. Staller // Clin. Transl.
8. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome / M. M. Wouters, D. Balemans, S. van Wanrooy [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, Issue 4. – P. 875–887.
9. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth in patients with gastrointestinal symptoms / C. P. Martins, C. H. A. Chaves, M. G. B. Castro [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 54, No. 2. – P. 91–95.
10. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика и лечение : пер. с англ. / под ред. М. Ф. Ваези. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 223 с.
11. Kenneth B. New pathways, new targets: Visceral hypersensitivity pathogenesis in irritable bowel syndrome / B. Kenneth, K. Staller // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2016. – No. 7 (2). – P. 146.
12. Abdominal pain response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea / A. Lembo, S. C. Rao, Z. Heimanson, M. Pimentel // Clinical and Translational Gastroenterology. – 2020. – No. 11. – P. e00144.
13. Pimentel M. Eradication of small intestine bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome / M. Pimentel, E. J. Chow, H. C. Lin // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, No. 12. – P. 3503–3506.
14. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / I. Posserud, P. O. Stotzer, E. S. Brnsson [et al.] // Gut. 2007. – No. 56 (6). – P. 802–808.
15. Kassinen A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko // Gastroenterology. – 2007. – No. 133. – P. 24–33.
16. Buono J. L. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea / J. L. Buono, R. T. Carson, N. M. Flores // Health Qual Life Outcomes. – 2017. – No. 15 (1). – P. 1–8.
17. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS / J. Yang, H. R. Lee, K. Low [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 53 (1). – P. 169–174.

Summary

Efficacy of the use of the synbiotic Maxibalance in the complex therapy of the small intestine bacterial overgrowth syndrome in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea

L. A. Matyash

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim. To evaluate the effectiveness of Maxibalance in the complex therapy of the small intestine bacterial overgrowth syndrome (SIBOS) in patients with irritable bowel syndrome (IBS) with diarrhea using a hydrogen breath test with glucose.

Materials and methods. 66 patients with PCOS with diarrhea were examined, 30 patients made up the control group. The diagnosis of PCOS was determined according to the Rome IV criteria (2016). The diagnosis of SNBR was confirmed using the hydrogen breath test (HBT) with glucose. Medical treatment of patients in both groups included the use of antispasmodics, rifaximin. To the patients of the first group, the synbiotic Maxibalance was added to the treatment. Outpatient observation of patients lasted 8 weeks.

The results. After the end of the course of treatment, 4 weeks (1 month) later, the patients underwent a repeated VDT with glucose in order to control the effectiveness of the treatment, which showed a negative result of SNBR in 77% of patients. Patients also reported a significant improvement in the condition and reduction of IBS symptoms after a course of treatment with the addition of the synbiotic Maxibalance to the therapy.

Conclusions. The data obtained from the study indicate that the small intestine bacterial overgrowth syndrome is present in more than half of patients diagnosed with IBS with diarrhea, and therefore it should be suspected in this category of patients. The use of complex therapy of SIBOS in patients with IBS with diarrhea, including non-absorbable broad-spectrum antibiotics such as rifaximin and probiotics Maxibalance is a safe and effective approach to the treatment of IBD, helps to normalize and reduce symptoms of heart failure in patients with IBS with diarrhea and improving well-being.

Key words: bacterial overgrowth syndrome, irritable bowel syndrome, hydrogen breath tests, Maxibalance, Kartera, rifaximin

МОДЕРАТОР:
**кафедра кардіології, лабораторної
та функціональної діагностики
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна**



Дистанційне навчання

фах – кардіологія

випуск 1/2023

УДК 616.126.3

А. В. ЖАДАН, О. В. РАДЧЕНКО

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Огляд рекомендацій Європейського товариства кардіологів з ведення пацієнтів зі шлуночковими аритміями

Резюме

У серпні 2022 році Європейське товариство кардіологів оприлюднило нові рекомендації щодо ведення пацієнтів з шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті. В огляді наведено основні положення цього документа.

Ключові слова: шлуночкові аритмії, раптова серцева смерть, рекомендації

Визначення

Підтипи шлуночкових аритмій:

Екстрасистола¹: передчасне виникнення аномального комплексу QRS (тривалість зазвичай ≥ 120 мс, зубець Т зазвичай широкий і спрямований у протилежному напрямку від QRS (дискордантний), без попереднього зубця Р).

Уніфокальні або мономорфні екстрасистоли: екстрасистоли з єдиною морфологією QRS.

Мультифокальні, мультиформні або поліморфні екстрасистоли: екстрасистоли з різною морфологією QRS.

Ранні екстрасистоли²: екстрасистоли, які переривають зубець Т попереднього імпульсу.

Шлуночкова тахікардія (ШТ): ≥ 3 послідовних ударів із частотою ≥ 100 уд/хв, що походять зі шлуночків, незалежно від передсердної та атріовентрикулярної (АВ) вузлової провідності.

Нестійка шлуночкова тахікардія (НШТ): цикл послідовних шлуночкових скорочень, які тривають від 3 ударів до 30 с.

Мономорфна шлуночкова тахікардія (МШТ): ШТ з однаковою морфологією QRS.

Поліморфна шлуночкова тахікардія (ПШТ): ШТ, при якій морфологія QRS постійно змінюється.

Стойка мономорфна/поліморфна шлуночкова тахікардія (СМШТ/СПШТ): безперервна ШТ протягом щонайменше 30 с або яка вимагає втручання для припинення.

Двоспрямовна шлуночкова тахікардія: тахікардія з альтернацією комплексу QRS по фронтальній осі (наприклад, при катехоламінергічній поліморфній шлуночкової тахікардії, синдромі Андерсена-Тавіля, інтоксикації дигоксином, гострому міокардиті).

Шлуночкова тахікардія типу torsades de pointes (TdP): підтип поліморфної ШТ у контексті подовження інтервалу QT із постійними

змінами комплексів QRS, які «обертаються» навколо базової лінії електрокардіограми (ЕКГ) за синусоїдою.

Фібриляція шлуночків (ФШ): хаотичний хвилеподібний ритм, нерегулярний за часом і морфологією, без дискретних комплексів QRS на ЕКГ.

Електричний шторм: шлуночкова аритмія, що трапляється 3 або більше разів протягом 24 годин (з інтервалом принаймні 5 хвилин), кожна з яких потребує втручання для припинення.

Безперервна ШТ: тривала стійка ШТ, яка швидко рецидивує, незважаючи на повторне втручання для її припинення.

Раптова серцева смерть

Раптова зупинка серця (РЗС): раптове припинення нормальної серцевої діяльності з гемодинамічним колапсом.

Раптова серцева смерть (РСС): раптова природна смерть, яка, ймовірно, спричинена серцевими захворюваннями, і настає протягом 1 години після появи симптомів за наявності свідків, і протягом 24 годин після того, як пацієнта востаннє бачили живим за відсутності свідків. РСС у випадках аутопсії визначається як природна раптова смерть невідомої або серцевої причини. Раптова незрозуміла смерть: незрозуміла раптова смерть, яка виникає у людини старше 1 року.

Синдром раптової дитячої смерті: незрозуміла раптова смерть, яка виникає в особи молодше 1 року з негативною патологоанатомічною та токсикологічною оцінкою та негативною судово-медичною експертизою обставин смерті.

Синкопе. Синкопе, яке не можна пояснити: тимчасова втрата свідомості внаслідок церебральної гіперперфузії, яка характеризується швидким початком, короткою тривалістю та спонтанним повним відновленням, але без пояснення після звичайного обстеження. Аритмічне синкопе: синкопе, підозріле щодо

¹ Примітка: в англійській літературі зазвичай використовується «передчасний шлуночковий комплекс» – Premature ventricular complex (PVC). Ми свідомо замінили його на більш звичний для нас – «екстрасистола».

² – в оригіналі «Short-coupled»

інтермітентної брадикардії, суправентрикулярної тахікардії (СВТ) або ША.

Епідеміологія раптової серцевої смерті, інформованість населення та стратифікація ризику

Частота раптової серцевої смерті. На РСС припадає приблизно 50 % усіх серцево-судинних смертей, причому до 50 % є першим проявом серцевого захворювання. В ідеалі випадки, підозрілі на РСС, слід ідентифікувати з багатьох джерел і провести розтин, який є необхідним для достовірного виключення несерцевих причин раптової смерті (РС). Захворюваність на РСС помітно зростає з віком. У дитинстві захворюваність є низькою (1 на 100 000 людино-років), у осіб середнього віку захворюваність становить приблизно 50 на 100 000 людино-років (п'яте та шосте десятиліття життя). На восьмому десятилітті життя щорічна захворюваність сягає принаймні 200 на 100 000 людино-років. У будь-якому віці чоловіки мають вищу частоту РСС, порівняно з жінками, навіть з урахуванням поправки на фактори ризику ішемічної хвороби серця (ІХС). 10–20 % усіх смертей у Європі є РСС.

У західному світі епідеміологія РСС тісно пов'язана з ІХС, яка є причиною 75–80 % випадків серцево-судинних захворювань. Хоча поширеність ІХС не зменшилася, спостерігається значне зниження смертності внаслідок ІХС. Регулярна фізична активність корисна для серцево-судинного здоров'я, але було показано, що незабаром після або під час інтенсивних фізичних занять у вибраних популяціях спостерігався зв'язок із РСС.

Причини раптової серцевої смерті в різних вікових групах. Серцеві захворювання, пов'язані з РСС, відрізняються залежно від віку людини. У молодих людей переважають первинні електричні захворювання та кардіоміопатії, а також міокардити та коронарні аномалії. Проте половина випадків РСС протягом четвертого десятиліття пов'язана з ІХС, особливо гострим коронарним синдромом (ГКС). У старших популяціях переважають хронічні структурні захворювання (гострі коронарні події або хронічні коронарні стенози, захворювання клапанів серця та серцева недостатність), тоді як в осіб віком до 50 років більше ніж 50 % РСС спричинені спадковими електричними захворюваннями або структурними неішемічними захворюваннями.

Популяційне та індивідуальне прогнозування ризику. У загальній популяції (осіб без відомої хвороби серця) найефективнішим підходом до запобігання РСС є кількісна оцінка індивідуального ризику розвитку ІХС на основі діаграм оцінки ризику. Кілька досліджень надали докази того, що існує генетична схильність до раптової смерті під час гострої ішемії. Мета полягала б у тому, щоб визначити відносно невеликі підгрупи високого ризику серед загальної популяції, які мають ризик РСС як першої серцевої події. Нещодавно були запропоновані моделі для нової стратифікації ризику РСС у загальній популяції.

Протягом десятиліть дослідники передбачали широкий діапазон «індикаторів» для РСС, особливо при ІХС. Було запропоновано кілька неінвазивних маркерів ризику (включаючи пізні потенціали, варіабельність серцевого ритму, періодичну динаміку реполяризації та барорефлексну чутливість), але ці методи ще

використовуються в клінічній практиці. Фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) використовується лише, часто в поєднанні з класом Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), для оцінки показань до встановлення ІКД у разі хронічної ішемічної хвороби серця та дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП). Схеми стратифікації ризику та калькулятори були розроблені для спадкових аритмогенних захворювань, таких як гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП), аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка і LMNA кардіоміопатії.

Те, що вважається низьким, середнім або високим ризиком, залежатиме від типу події (наприклад, летальна чи ні) та ризику події у фоновій популяції. Наприклад, смертність залежить від віку, статі та інших факторів ризику, включаючи супутні захворювання. Ситуація ще більше ускладнюється, коли розглядається конкретний тип смерті, наприклад, РСС. Тоді смерті, не пов'язані з РСС, є конкуруючими подіями (або конкуруючими ризиками) щодо РСС і може зробити втручання для запобігання РСС, такі як імплантація ІКД, мало корисними.

Калькулятори ризику раптової серцевої смерті та огляд методології. Було запропоновано ряд калькуляторів ризику РСС для дорослих і дітей. Сфера прогнозного моделювання розвивалася протягом останніх десятиліть.

Неінвазивні та інвазивні тести

Електрокардіограма та амбулаторний електрокардіографічний моніторинг ЕКГ у 12 відведеннях є важливим інструментом для діагностики основного захворювання, для стратифікації ризику в обраних популяціях і для діагностики підтипу ША, якщо він виявлений. Документування аритмій, пов'язаних із симптомами, має клінічне значення, але може бути складним. Тому тип пристрою для моніторингу ЕКГ і час запису повинні відповідати частоті клінічних подій. Моніторинг протягом 24–48 годин (зазвичай «запис за Холтером») підходить для щоденних аритмій, тоді як при рідкісних аритмічних подіях слід віддавати перевагу періодичному моніторингу протягом більш тривалого періоду з використанням активованих пацієнтом реєстраторів ЕКГ (або мобільних телефонів/смартфонів). Імплантовані петльові реєстратори можуть бути корисними для діагностики аритмій у пацієнтів із потенційно небезпечними для життя симптомами, такими як непритомність нез'ясованої природи.

Електрокардіограма з усередненим сигналом може виявити «пізні потенціали» у кінцевому сегменті QRS.

Тести з фізичним навантаженням корисні для діагностики та оцінки відповіді на терапію у пацієнтів із підозрюваними/підтвердженими адренергічно залежними порушеннями ритму, такими як ідіопатична МШТ, ПШТ або двоспрямована ШТ при КПШТ (катехоламінова ПШТ), спричиненими навантаженням.

Оцінка відновлення QTc протягом 4 хвилин після фізичного навантаження може сприяти встановленню діагнозу синдрому подовженого QT.

Візуалізація має вирішальне значення для оцінки серцевої функції та виявлення кардіоміопатій. Ехокардіографія є легкодоступним і першочерговим інструментом діагностики та стратифікації ризику захворювань клапанів, ІХС та ДКМП, ГКМП, аритмо-

генної правошлуночкової КМП та «некомпактного міокарда» лівого шлуночка. Strain ехокардіографія дозволяє диференціювати активний і пасивний рух сегментів міокарда та раннє виявлення дисфункції міокарда. Порушення руху стінки можуть свідчити про перенесені інфаркти, кардіоміопатії або запальні захворювання. Глобальна поздовжня деформація є надійним показником функції лівого шлуночка (ЛШ) і може виявити незначні зміни у функції ЛШ, тоді як ФВЛШ залишається збереженою. МРТ серця наразі забезпечує найточніше та відтворюване вимірювання передсердної, двошлуночкової глобальної та регіональної систолічної функції та може виявити набряк міокарда, фіброз, інфільтрацію та дефекти перфузії. Виявлення фіброзу за допомогою пізнього гадолінієвого посилення сприяє стратифікації ризику ША при ГКМП, ДКМП і, можливо, при аритмічному синдромі пролапсу мітрального клапана. Нові методи картування міокарда можуть виявити дифузний фіброз і припустити етіологію гіпертрофії лівого шлуночка та наявність хвороби Фабрі та амілоїдозу.

Провокаційні діагностичні тести. Загальні тести, які проводяться, це тестування блокаторів натрієвих каналів для виявлення синдрому Бругада і тест з аденозином для виключення латентного синдрому передзбудження. Провокація адреналіном може бути корисною при КПШТ, коли фізичні навантаження неможливі. Тест з адреналіном не рекомендований для LQTS через високу частоту хибнопозитивних результатів і корисність тестування з фізичним навантаженням. Коронарний вазоспазм як причина ФШ за відсутності обструктивних коронарних захворювань/кардіоміопатії можна протестувати за допомогою додаткових інтракоронарних доз ацетилхоліну/ергоновіну.

Електрофізіологічні дослідження, включаючи вимірювання початкових інтервалів (наприклад, інтервал передсердя – Гіс (АН) та інтервал Гіс – шлуночок (HV)), програмована електрична стимуляція (ПЕС) та електроанатомічне картування можуть бути використані для діагностичних цілей і для спрямування терапії. Типові протоколи включають стимуляцію 2 ділянок правого шлуночка (ПШ) з 2–3 довжинами основного циклу, введення 3 екстра-стимулів та введення ізопреналіну.

У сучасну епоху програмована електрична стимуляція (ПЕС) в основному використовується для підтвердження діагнозу ШТ та індукування картографованих ША. Пацієнти з серцевою недостатністю та ФВЛШ $\leq 35\%$ зазвичай матимуть показання до ІКД; отже, індукція VT/VF перед імплантацією не потрібна. У пацієнтів із ССЗ і помірно зниженою або збереженою ФВЛШ, у яких спостерігаються синкопе нез'ясованих причин, індукція стійкої МШТ може бути корисною для виявлення основної причини та прогнозування подальших подій.

Терапія шлуночкових аритмій

Невідкладне лікування

У більшості випадків складно визначити точну основну причину РЗС. Комплексне обстеження пацієнтів із РЗС є обов'язковим, якщо основне захворювання серця невідоме або є підозра на прогресування захворювання. Електролітний дисбаланс, наприклад гіпокаліємія, може спровокувати ША, а підвищення позаклітинного калію може призвести до асистолії. Інші фактори, такі як брадикар-

дія, ішемія, коронарний спазм, тромбоз, лихоманка, гостре голодування та дієта, можуть сприяти виникненню ША. Рекомендується швидка корекція цих факторів. Лікарсько-індуковані аритмії слід запідозрити у пацієнтів, що отримують препарати, які, як відомо, змінюють електричні властивості серця (наприклад, викликають подовження QRS та/або QT) або спричиняють порушення електролітного балансу (наприклад, тіазидні та петльові діуретики). При підозрі на лікарсько-індуковані аритмії необхідно відмінити будь-які препарати, що викликають порушення, і уникати прийому речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT (наприклад, соталол).

Гіпомагніємія та/або гіпокаліємія можуть бути пов'язані з Torsades de pointes (TdP). Внутрішньовенне введення магнію є ефективною терапією TdP навіть за відсутності гіпомагніємії. У рефрактерних випадках рецидиву TdP на тлі набутого подовженого інтервалу QT аритмію можна лікувати за допомогою ізопроterenолу (ізопреналіну) або трансвеннозної стимуляції.

Невідкладна терапія стійкої мономорфної шлуночкової тахікардії

Пацієнтів із СМШТ слід лікувати відповідно до симптомів та етіології. Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю потребують негайної синхронізованої кардіоверсії. Якщо синхронізація неможлива, слід використовувати несинхронізовану кардіоверсію. Кардіоверсія не показана пацієнтам із повторними нестійкими ШТ. Важливо документувати будь-яку гемодинамічно переносиму тахікардію з широким QRS на 12-канальній ЕКГ. Якщо вірогідна суправентрикулярна тахікардія (СВТ), слід розглянути можливість застосування аденозину або вагусних маневрів із безперервним записом ЕКГ у 12 відведеннях. Внутрішньовенне введення аденозину також може припинити певні підтипи ШТ. Фібриляцію передсердь (ФП) з преекзитацією можна розпізнати за «FBI» – «fast, broad, irregular» (швидка, широка, нерегулярна) картиною ЕКГ. Це може імітувати ШТ, тому слід уникати внутрішньовенного введення препаратів, які уповільнюють АВ-провідність, таких як аденозин, бета-блокатори та аміодарон. Рекомендується швидке припинення СМШТ навіть при переносимій СМШТ, оскільки може статися швидке погіршення гемодинаміки.

Припинення може бути досягнуто за допомогою електричної кардіоверсії, антиаритмічних препаратів або методів стимуляції. Усі антиаритмічні препарати (ААД) можуть призвести до артеріальної гіпотензії, але також необхідно враховувати індивідуальний ризик анестезії/седації, необхідних для кардіоверсії. Для фармакологічного припинення гемодинамічно переносимої ШТ невідомої етіології можна використовувати внутрішньовенне введення прокаїнаміду або аміодарону. У дослідженні PROCAMIO303 терапія прокаїнамідом була пов'язана з вищою часткою припинення тахікардії та меншою кількістю серйозних серцевих побічних ефектів, ніж лікуванням аміодароном. Внутрішньовенне введення прокаїнаміду не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю, гострим ІМ та термінальною стадією ниркової недостатності. Застосування інших АА (аймалін, соталол і флекаїнід) можна розглянути у пацієнтів без серйозних захворювань серця, але слід ретельно зважити ризик побічних ефектів. Слід брати до уваги наявність АА, наприклад, прокаїнамід недоступний у багатьох європейських країнах. У разі відомої ідіопатичної ШТ рекомендоване лікування бета-блокаторами (для ШТ з

вихідного тракту ПШ) або верапамілом (для фасцикулярної ШТ). Хоча верапамілі може припинити інші типи ідіопатичної ШТ, можуть виникнути тяжкі побічні ефекти, такі як тяжка гіпотензія. Якщо етіологія ШТ невідома, внутрішньовенне введення верапамілу не рекомендоване. Комплексне обстеження пацієнтів із СМШТ є обов'язковим, якщо основне захворювання серця невідоме або є підозра на прогресування захворювання.

Лікування електричного шторму та безперервної шлуночкової тахікардії

Електричний шторм є поширеним явищем у пацієнтів з ІКД і визнається як три або більше епізодів стійкої ША, що виникають протягом 24 годин, які вимагають або антитахікардійної стимуляції, або кардіоверсії/дефібриляції, при цьому інтервали між подіями становлять щонайменше 5 хвилин. Пацієнти, які пережили електричний шторм, мають підвищений ризик психологічних розладів, декомпенсації серцевої недостатності та смерті. Тяжкість електричного шторму може варіювати від повторних безсимптомних епізодів ШТ, до небезпечної для життя електричної нестабільності з ША. У випадках невідповідних розрядів ІКД (наприклад, через суправентрикулярні тахікардії або дефекти електрода) або непотрібної терапії ІКД (наприклад, для нестійких ШТ або для повторних ШТ, які припиняються та знову починаються спонтанно), рекомендується відключити терапію ІКД. Якщо немає спеціаліста з електрофізіології або програміста, ІКД можна вимкнути, помістивши магніт на пристрій.

Для лікування потрібен багатогранний підхід, який включає перепрограмування ІКД, якщо це необхідно, терапію ААП, седацію, катетерну абляцію, вегетативну модуляцію та механічну підтримку кровообігу. Необхідно усунути підвищений симпатичний тонус. Пацієнтам із рецидивними розрядами ІКД седація показана для полегшення психологічного стресу та зниження проаритмогенного симпатичного тонусу. Найчастіше використовують початкове лікування бета-блокаторами, переважно неселективними бета-блокаторами, такими як пропранолол (який був кращим за метопролол в одному дослідженні) у поєднанні з аміодароном. У пацієнтів із рецидивними гемодинамічно непереносимими ШТ, резистентними до аміодарону, ландіолол (β_1 -селективний блокатор ультракороткої дії) виявився ефективним для пригнічення аритмії у двох менших дослідженнях.

Застосування інших ААП, таких як прокаїнамід, лідокаїн або хінідин, залежить від конкретної ситуації, типу ША та етіології. Коли електричний шторм не вдається подолати з використанням декількох дефібриляцій протягом кількох годин та незважаючи на доступну антиаритмічну терапію, слід розглянути питання про глибоку седацію/інтубацію разом із механічною вентиляцією. Якщо лікування бета-блокаторами недостатнє або воно не переноситься для зниження симпатичного тонусу, деякі пацієнти можуть отримати користь від вегетативної модуляції, тобто черезшкірної гангліонарної блокади, торакальної епідуральної анестезії, або лівої серцевої симпатичної денервації. Найпоширенішою аритмією, що лежить в основі електричного шторму, є стійка МШТ, пов'язана зі структурним захворюванням серця, яка піддається катетерній абляції. Успішна абляція приводить до значного зниження частоти рецидивів ШТ і електричного шторму та покращення тривалого виживання. У пацієнтів із безперервною повільною ШТ катетерна абляція є кращою, ніж антиаритмічна терапія, яка може лише ще

більше сповільнити ШТ. Катетерну абляцію також слід розглянути у пацієнтів із рецидивними симптоматичними епізодами ПШТ або ФШ, спровокованою подібною ПШТ. Можна розглянути можливість встановлення механічної підтримки кровообігу для стабілізації гемодинаміки, коли звичайна терапія не дає результатів, і для забезпечення підтримки кровообігу під час абляції.

Довгострокове лікування

Фармакотерапія. Оптимальне медикаментозне лікування основного серцевого захворювання, включаючи максимально переносимі дози препаратів для лікування серцевої недостатності, є обов'язковим у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду. Рекомендації ESC 2021 щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності рекомендують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-І)/блокатори рецепторів ангіотензину (БРА)/інгібітори неприлізину рецепторів ангіотензину (АРНІ), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА), бета-блокатори та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) для зниження смертності внаслідок серцевої недостатності та РСС.

ААП відіграють важливу роль як додаткова терапія в лікуванні ША (табл. 1), особливо у пацієнтів із симптомами. До цього часу жоден ААП, за винятком бета-блокаторів, не продемонстрував зниження смертності від усіх причин. Кожен препарат має значний потенціал спричинення побічних явищ, у тому числі проаритмії. Наприклад, численні ААП, а також велика кількість препаратів з іншими терапевтичними показаннями, можуть подовжувати інтервал QT (<http://www.crediblemeds.org>) і провокувати ТаР, мати негативні хронотропні ефекти, можуть погіршити серцеву недостатність та викликати брадикардію. Кілька препаратів підвищують ризик ША у пацієнтів із синдромом Бругада (<http://www.brugadadrugs.org>).

Модифікація факторів ризику, коли це можливо, важлива для запобігання проаритмії. Пацієнтам, яким потрібен лікарський засіб, що потенційно викликає аритмію, рекомендується регулярно проводити ЕКГ та інші тести відповідно до профілю пацієнта та характеристик ААП.

Інтервенційна терапія

Катетерна абляція

Пацієнти зі структурними захворюваннями серця (СЗС). У пацієнтів із структурним захворюванням серця стійкі МШТ в основному зумовлені пов'язаним із рубцем механізмом повторного входу. Через більш високий ризик РСС імплантація ІКД зазвичай рекомендована пацієнтам із стійкими ША, пов'язаними з СЗС. Однак, ІКД не запобігають ША, і у багатьох із цих пацієнтів спостерігатимуться симптоматичні рецидиви ШТ/ФШ, що призведе до синкопе або розрядів ІКД і може потребувати додаткового лікування. У пацієнтів із СЗС вибір антиаритмічних засобів здебільшого обмежується бета-блокаторами, соталолом та аміодароном, для контролю рецидивів ШТ/ФШ, і цьому лікуванню часто заважають побічні ефекти. Завдяки прогресу, досягнутому за останні три десятиліття, катетерна абляція стає все більш важливою для лікування ШТ, пов'язаних із рубцями. З початку 1990-х років

Таблиця. 1. Антиаритмічні препарати

Антиаритмічний препарат	Ефекти на ЕКГ	Показання	Доза (доза в/в)	Побічні ефекти	Протипоказання, попередження
Аміодарон	Зменшує частоту роботи синусового вузла, подовжує інтервал QT	ШЕ, ШТ, ФШ	200–400 мг Навантажувальна доза: 600–1200 мг/добу 8–10 днів (Навантажувальна доза: 5 мг/кг в 20 хв – 2 год, 2–3 рази за 24 години, потім 600–1200 мг/24 години 8–10 днів)	Серцеві: Брадикардія, TdP (нечасто) Екстракардіальні: фоточутливість, гіпотиреоз, гіпертиреоз, легенева токсичність, гепатотоксичність, полінейропатія, зміна кольору шкіри	З обережністю: дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ провідності, гіпертиреоз Інші застереження: може застосовуватися у пацієнтів з серцевою недостатністю, збільшує ризик міопатії при лікуванні статинами
Аденозин	Транзиторна АВ блокада	Регулярна тахікардія з широкими комплексами невідомого походження з (виносного тракту ПШ)	Перорально не застосовується (6–18 мг болюсно)	Біль у грудях, почервоніння, бронхоконстрикція	Протипоказання: тяжка астма, ФП з преекзитацією Інші застереження: антагоніст: теофілін
Аймалін	Подовжує тривалість комплексу QRS і інтервалу QT	ШТ	Перорально не застосовується (1 мг/кг понад 5–10 хв (максимальна доза 100 мг) або 1 мг/кг 10 мг/хв)	Кардіальні: ФШ (рідко при підозрі на Синдром Бругада), іноді TdP, негативний інотропний ефект Екстракардіальні: холестаична жовтяниця, головний біль, нудота, тромбоцитопенія	Протипоказання: синдром Бругада I типу, подовжений QT
Бета-блокатори	Зменшення частоти синусового вузла, подовження інтервалу PR, скорочення інтервалу QT	ШЕ, ШТ, (синдром подовженого QT, катехоламінова ПШТ)	Різні	Кардіальні: брадикардія, АВ-блокада, гіпотензія, негативний інотропний ефект Екстракардіальні: втома, бронхоспазм, сексуальні розлади, депресія, похолодання кінцівок	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ провідності, декомпенсована серцева недостатність, спазм коронарних судин, тяжка астма, синдром Бругада
Ландіолол (β1-селективний блокатор ультракороткої дії)	Див. бета-блокатор	ШТ, електричний шторм	Перорально не застосовується; 100 мкг/кг болюсно за 1 хв, інфузія 10–40 мкг/кг/хв (макс. 80 мкг/кг/хв; максимальна добова доза 57,6 мг/кг/день)	Див. бета-блокатори	Протипоказання: див. бета-блокатор, брадикардія, артеріальна гіпотензія Інші застереження: обмежений досвід використання більше 24 год
Надолол (неселективний β1, β2-блокатор)	Див. бета-блокатори	ШЕ, ШТ, (синдром подовженого QT, катехоламінова ПШТ)	40–120 мг	Див. бета-блокатори	Протипоказання: див. бета-блокатори Інші міркування: період напіввиведення з плазми 20–24 год
Пропранолол (неселективний β1, β2-блокатор)	Див. бета-блокатори	ШЕ, ШТ, (електричний шторм, синдром подовженого QT, катехоламінова ПШТ)	80–320 мг (160 мг/24 г)	Див. бета-блокатори	Протипоказання: див. бета-блокатори
Дізопірамід	Збільшує частоту синусового вузла і подовжує тривалість інтервалу PR, тривалість QRS, і інтервалу QT	ШЕ, ШТ	250–750 мг	Кардіальні: негативний інотропний ефект, АВ блокада, проаритмії (МШТ, іноді TdP) Екстракардіальні: антихолінергічні ефекти	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ провідності, тяжке порушення внутрішньослуночкової провідності, ІМ в анамнезі, значне СЗС, гіпотензія Інші застереження: зменшує обструкцію виносного тракту ЛШ і симптоми ГКМП
Флекаїнід	Подовжує інтервал PR, Тривалість QRS, і інтервал QT	ШЕ, ШТ	200–400 мг (1–2 мг/кг понад 10 хв)	Кардіальні: проаритмії (МШТ, іноді TdP), негативний інотропний ефект, синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада, АВ проведення 1:1 під час тріпотіння Екстракардіальні: вплив на ЦНС (сонливість, диплопія, головний біль)	Протипоказання: ІМ в анамнезі, значне СЗС, синдром Бругада, тяжка дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ або внутрішньослуночкової провідності, успадковані синдроми подовженого QT (крім 3 типу), тяжкі захворювання нирок (кліренс креатиніну < 35 мл/хв/1,73 м ²) Інші застереження: відмінити, якщо QRS подовжується >25 % або при появі блокади нижок пучка Гіса

Антиаритмічний препарат	Ефекти на ЕКГ	Показання	Доза (доза в/в)	Побічні ефекти	Протипоказання, попередження
Ізопротеренол	Збільшує частоту синусового вузла, скорочує інтервал QT	Електричний шторм при синдромі Бругада, ідіопатичні ФШ, синдром ранньої реполяризації, TdP, передозування бета-блокаторами; Набутий синдром подовженого QT	Не застосовується перорально (0,5–10 мг/хв)	Кардіальні: синусова тахікардія, вазодилатація Екстракардіальні: головний біль, пітливість, тремор	Протипоказання: гострий коронарний синдром, синдром подовженого QT
Лідокаїн	Значні ефекти відсутні	ШТ, ФШ, асоційовані з гострим коронарним синдромом	Не застосовується перорально (50–200 мг болюсно, далі 2–4 мг/хв)	Кардіальні: арест синусового вузла Екстракардіальні: ефекти ЦНС (сонливість, запаморочення)	Застереження: доза має бути зменшена при зниженні печінкового кровотоку (шок, тяжка СН) Більш ефективний при високому рівні калію
Мексілетин	Значні ефекти відсутні	ШЕ, ШТ, (синдром подовженого QT 3 типу)	600–1200 мг Навантажувальна доза: 400 мг, далі 600 мг в перші 24 години	Кардіальні: синусова брадикардія, гіпотензія Екстракардіальні: ефекти ЦНС (тремор, дизартрія, запаморочення), шлунково-кишкові розлади	Протипоказання: дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ провідності, тяжка СН
Прокаїнамід	Подовжує інтервал PR, тривалість QRS, і інтервал QT	ШТ	100 мг болюсно, можна повторити через 5 хвилин, якщо нема ефекту, макс. 500–750 мг [макс 50 мг/хв]. Далі, 2–6 мг/хв	Кардіальні: синусова брадикардія, гіпотензія, TdP Екстракардіальні: висип, міалгія, васкуліт, системний вовчак, агранулоцитоз	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ провідності, тяжке порушення внутрішньошлункової провідності, тяжка дисфункція ЛШ, гіпотензія, синдром Бругада
Пропафенон	Подовжує інтервал PR, тривалість QRS, і інтервал QT	ШЕ, ШТ	450–900 мг	Кардіальні: синусова брадикардія, АВ-блокада, негативний інотропний ефект, проаритмії (МШТ, іноді TdP) Екстракардіальні: шлунково-кишкові розлади, головний біль, сухість у роті	Протипоказання: ІМ в анамнезі, значні СЗС, синдром Бругада, тяжка дисфункція синусового вузла, тяжка АВ або внутрішньошлункової блокада, синдром подовженого QT, значне порушення функції нирок або печінки Інші застереження: відмінити, якщо QRS подовжується >25 % або при появі блокади ніжко пучка Гіса
Хінідин	Збільшує частоту роботи синусового вузла і подовжує інтервал PR, тривалість QRS і інтервалу QT	ФШ, синдром Бругада, синдром короткого QT	600–1600 мг Навантажувальна доза: 200 мг кожні 3 години до появи ефекту, макс. 3 г за перші 24 год	Кардіальні: гіпотензія, TdP Екстракардіальні: шлунково-кишкові порушення, порушення зору і слуху, сплутаність свідомості, лейкопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, анафілаксія	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ або внутрішньошлункової провідності, ІМ в анамнезі, значне СЗС, гіпотензія, синдром подовженого QT
Ранолазін	Зменшує частоту роботи синусового вузла, подовжує тривалість інтервалу QT	ШТ, (синдром подовженого QT 3 типу)	750–2000 мг	Кардіальні: синусова брадикардія, гіпотензія Екстракардіальні: запаморочення, нудота, запор, шлунково-кишкові розлади, головний біль, висип	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжка СН, синдром подовженого QT (крім 3 типу)
Соталол	Зменшує частоту роботи синусового вузла, подовжує тривалість інтервалу QT	ШТ	160–640 мг (0,5–1,5 мг/кг за 10 хв. Якщо необхідно, повторне введення через 6 годин)	Див. бета-блокатори, TdPd (>2 % пацієнтів, ретельний моніторинг інтервалу QT і кліренсу креатиніну)	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ провідності, тяжка серцева недостатність зі зниженою ФВ ЛШ, значна ГЛШ, кліренс креатиніну <30 мл/хв, коронарний спазм, синдром подовженого QT
Верапаміл	Подовжує інтервал PR	Лівощлункової фасцикулярна тахікардія	120–480 мг (5–10 мг повільно болюсом. при необхідності, повторне введення через 30 хв)	Кардіальні: синусова брадикардія, АВ блокада, негативний інотропний ефект, гіпотензія Екстракардіальні: шлунково-кишкові порушення, периферичний набряк, почервоіння	Протипоказання: серцева недостатність зі зниженою ФВЛШ, тяжка дисфункція синусового вузла, тяжке порушення АВ провідності, ШТ невідомого походження, гострий коронарний синдром, синдром WPW Інші застереження: підвищує ризик міопатії при терапії статинами

катетерна абляція BBR-VT була дуже успішною і вважається терапією першої лінії. Згодом було показано, що катетерна абляція є дуже ефективною для контролю безперервних ШТ або електричного шторму та для зменшення частоти виникнення ШТ. Багато обсерваційних досліджень показали позитивний вплив абляції на клінічні результати з точки зору рецидивів ШТ. У трьох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з ІХС було повідомлено, що катетерна абляція, порівняно зі звичайним лікуванням, зменшує ймовірність розрядів ІКД і запобігає повторним епізодам ШТ.

У зв'язку з високою ймовірністю множинних циклів повторного входу в рубці та труднощами з ідентифікацією критичних перешийків, стратегія абляції поступово розвивалася протягом багатьох років у бік більш тривалої абляції аритмогенного субстрату. Особливу увагу слід приділяти випадкам ПШТ/ФШ, ініційованих подібними екстрасистолами, де ініціуюча екстрасистола має бути об'єктом для абляції. Електрофізіологічні характеристики ланцюгів ШТ залежать від основного захворювання серця. Таким чином, післяінфарктні ШТ в основному пов'язані з ендокардіальним контуром ШТ (піддається ендокардіальній абляції), тоді як розташування повторних контурів ШТ є більш варіабельним у пацієнтів із кардіоміопатіями, для яких характерніше інтрамуральне та/або епікардіальне ураження. Тому клінічні результати абляції ШТ мають кращі результати при ІХС, порівняно з неішемічними етіологіями. Під час планування абляції ШТ важливо зібрати всю доступну інформацію про аритмогенний субстрат, особливо для виявлення рубців (за допомогою МРТ або КТ) та визначити місце виходу ША за допомогою ЕКГ у 12 відведеннях, зареєструвати ШТ або екстрасистоли, які індукують ПШТ/ФШ. Середній віддалений показник успішності абляції ШТ коливається від 30 % до 70 % залежно від основного захворювання.

Пацієнти без очевидних структурних захворювань серця. «Ідіопатичні ШТ» – це термін для ШТ, які не пов'язані зі структурним захворюванням серця або генетичним аритмічним синдромом. Більшість ідіопатичних ШТ опосередковуються тригерною активністю, але механізм повторного входу пояснює чутливість фасцикулярних ШТ до верапамілу. Три важливі ключові особливості відрізняють ідіопатичні ШТ від ШТ, пов'язаних із СЗС. По-перше, ідіопатичні ШТ здебільшого походять з одного місця та певної ділянки серця (а саме вихідного тракту правого чи лівого шлуночка уздовж кільця клапана, папілярного м'яза або мережі Пуркінє ЛШ). По-друге, при ідіопатичних ШТ не можна виявити рубців. Нарешті, ідіопатичні ШТ мають доброякісний прогноз, тому імплантація КД, як правило, не рекомендована. Катетерна абляція є лікувальною процедурою у більшості пацієнтів з ідіопатичною ШТ, а перипроцедурні ускладнення трапляються рідко.

Вегетативна модуляція

Роль вегетативної нервової системи у сприянні розвитку аритмій давно визнана, що призвело до аритмогенної концепції трикутника Кумеля. Симпатична активація у деяких суб'єктів відіграє ключову роль у індукції ША, таких як вроджений синдром пролонгованого QT і катехоламінова ПШТ, а симпатична денервація лівого відділу серця пов'язана зі зниженням частоти аритмогенних синкопе при вродженому синдромі пролонгованого QT.

Ефективність серцевої симпатичної блокади у зниженні частоти виникнення аритмій при рефрактерній ШТ/ФШ була визнана в кількох невеликих обсерваційних дослідженнях.

Ідіопатичні шлуночкові екстрасистоли/ШТ та кардіоміопатія, індукована ШЕ.

У пацієнтів із ідіопатичними ШЕ/ШТ з негативним анамнезом та нормальним фізикальним обстеженням першими діагностичними кроками для виключення СЗС є ЕКГ у 12 відведеннях і трансторакальна ехокардіографія. Для визначення навантаження ШЕ зазвичай проводять добове холтеровське моніторування ЕКГ. МРТ серця показана, якщо ЕКГ та ехокардіографія не є переконливими для виключення СЗС, або клінічна картина викликає підозру на СЗС. Пацієнтів необхідно лікувати, коли ШЕ/ШТ є симптоматичними або пов'язані з погіршенням серцевої функції.

Бета-блокатори та БКК є найбільш вивченими і ефективними препаратами для лікування аритмій. Доказів для використання флекаїніду не багато. У разі великої кількості ШЕ з високою частотою серцевих скорочень або якщо вони виникають під час фізичних навантажень слід віддати перевагу бета-блокаторам. Якщо цього не спостерігається, ефективнішим є використання флекаїніду або БКК. Бета-адреноблокаторам також слід віддавати перевагу при підозрі на вогнищевий механізм активності. БКК мають бути препаратом вибору для фасцикулярних ШЕ/ШТ. Бета-блокатори або БКК вважаються першочерговим вибором для ШЕ із походженням не з вихідного тракту ПШ або лівих пучків, оскільки флекаїнід може мати проаритмічні побічні ефекти. Аміодарон пов'язаний із високою токсичністю, і його слід застосовувати, лише якщо абляція чи інші препарати не дають результатів або не можуть бути використані.

Є дані про високий рівень успішності катетерної абляції ідіопатичних ШЕ/ШТ з рідкісними ускладненнями, особливо для ШЕ з вихідного тракту ПШ та фасцикулярних ШЕ/ШТ. Таким чином, абляцію рекомендують як терапію першої лінії для ШЕ з вихідного тракту ПШ та фасцикулярних ШЕ/ШТ.

Ефективність абляції при інших формах ідіопатичних ШЕ/ШТ нижча та пов'язана з більшою кількістю рецидивів.

Таким чином, коли на ЕКГ у 12 відведеннях є підозра на джерело ШЕ/ШТ поза межами вихідного тракту ПШ або лівих пучків, рівень рекомендацій для абляції нижчий. Загалом лікування дітей має бути таким же, як і дорослих. Проте абляцію у маленьких дітей слід відкласти через ризик ускладнень і відносно більший розмір абляційного ураження, порівняно з серцем дитини.

Верапаміл не рекомендується як терапія першої лінії у дітей віком до 1 року, тому що це було пов'язано з артеріальною гіпотензією. Пацієнти можуть мати безсимптомні часті ШЕ/ШТ. Шлуночкова дисфункція протягом 5 років спостереження розвивається лише у невеликій кількості пацієнтів із 1000 ШЕ на день. Високий ризик дисфункції ЛШ спостерігається у пацієнтів з понад 20 % ШЕ на добу. В таких випадках показана регулярна оцінка ФВЛШ. На сьогодні немає даних, що підтверджують переваги лікування аритмії для безсимптомних пацієнтів із збереженою функцією шлуночків.

Також слід зазначити, що на сьогодні класифікація шлуночкових порушень ритму за Lown-Wolf не використовується ані для стратифікації ризику, ані для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів.

Кардіоміопатія, індукована ШЕ/ускладнена ШЕ кардіоміопатія.

Обстеження пацієнтів із підозрою на кардіоміопатію, спричинену ШЕ, має включати медичний та сімейний анамнез пацієн-

та, ЕКГ у 12 відведеннях, холтеровське монітування ЕКГ та ехокардіографію.

Найсильнішим незалежним предиктором кардіоміопатії, спричиненої ШЕ, є кількість ШЕ. Мінімальним порогом для розвитку кардіоміопатії, спричиненої ШЕ, є навантаження ШЕ щонайменше 10 %, і ризик зростає при 20 % навантаженні ШЕ. Факторами, що передбачають несприятливе ремоделювання ЛШ у пацієнтів із частими ШЕ, є епікардіальне походження ШЕ, нестійкі ШТ, короткий інтервал зчеплення та чоловіча стать. Часті ШЕ можуть також посилити дисфункцію ЛШ у пацієнтів із СЗС. У таких випадках дисфункція ЛШ може бути або прямим наслідком ШЕ, як при кардіоміопатії, спричиненій ШЕ, або внаслідок обмежувального впливу ШЕ на оптимальну бівентрикулярну стимуляцію у пацієнтів з ресинхронізуючою стимуляцією. Діагноз ШЕ-індукованої кардіоміопатії можна підтвердити лише після покращення/нормалізації ФВ ЛШ (зворотне ремоделювання) після пригнічення ШЕ. Катетерна абляція ШЕ є дуже ефективною, із заявленими показниками успішності 75–90 %, і вважається першою лінією лікування кардіоміопатії, спричиненої ШЕ. Фактори, що впливають на успіх абляції та клінічний результат, включають місце походження ШЕ (найвищий при ШЕ з вихідного тракту ПШ), кількість морфологій ШЕ. У пацієнтів із СЗС катетерна абляція частих мноморфних ШЕ також покращує ФВЛШ у пацієнтів із ІХС та з кардіоміопатіями. В одному рандомізованому клінічному дослідженні аміодарон призвів до кращого пригнічення ШЕ і більшого покращення ФВ ЛШ, порівняно з плацебо. Блокатори натрієвих каналів також можуть ефективно пригнічувати ШЕ. В одному дослідженні терапія флекаїнідом зменшила кількість ШЕ з 36 % до 10 % і привела до збільшення ФВЛШ з 37 % до 49 %.

Хоча флекаїнід має сприятливіший профіль побічних ефектів щодо токсичності, було показано підвищену смертність у пацієнтів з ІМ при його використанні. Для окремих пацієнтів з підозрою на кардіоміопатію, спричинену ШЕ, і кардіоміопатію, посилену ШЕ, флекаїнід все ще можна розглядати, особливо за наявності ІКД. Повідомлялося про рідкісну моногенетичну причину кардіоміопатії, спричиненої ШЕ, яку викликають мультифокальні Пуркінье-залежні ШЕ. Вона характеризується фенотипом ДКМП і наявністю численних ШЕ з морфологією блокади правої ніжки пучка Гіса та/або блокади лівої ніжки пучка Гіса і підвищеним ризиком РСС. Обмежені дані свідчать про те, що пацієнти з мультифокальними ектопічними Пуркінье-залежними ШЕ не реагують на бета-блокатори, але можуть отримати користь від терапії флекаїнідом, хінідином або аміодароном.

Summary

Review of European recommendations Society of Cardiologists on Patient Management with ventricular arrhythmias

A. V. Zhadan, O. V. Radchenko

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

In August 2022, the European Society of Cardiology published new guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The overview contains the main provisions of this document.

Key words: ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, recommendations

«Що робити» та «Чого не робити»

Внутрішньовенне введення верапамілу не рекомендується при тахікардії з широкими комплексами QRS з невідомим механізмом (III Б).

Не рекомендується імплантувати ІКД пацієнтам із постійними ША, доки ША не буде контрольованою (III С).

Пацієнтам із ІХС не рекомендується профілактичне лікування ААП, окрім бета-блокаторів (III А, III В).

Катетерна абляція не рекомендована дітям віком до 5 років або вагою менше 10 кг, за винятком випадків, коли попереднє медикаментозне лікування неефективне або коли ШТ супроводжуються нестабільністю гемодинаміки (III С).

Аміодарон як препарат першої лінії не рекомендований пацієнтам з ідіопатичною ШТ/ШЕ (III С).

Верапаміл не рекомендований дітям віком до 1 року з ШЕ/ШТ, особливо якщо вони мають ознаки серцевої недостатності або одночасне застосування інших ААП (III С).

У пацієнтів з міотонічною дистрофією не рекомендується проводити серійну електрофізіологічну оцінку атривентрикулярної провідності та індукції аритмії без підозри на аритмію або прогресування порушень провідності на ЕКГ (III С).

Звичайне діагностичне тестування з провокацією адреналіном не рекомендується при синдромі тривалого QT (III С).

Інвазивне електрофізіологічне дослідження не рекомендується при синдромі тривалого QT (III С).

Тест з блокатор натрієвих каналів не рекомендований пацієнтам із синдромом Бругада I типу (III С).

Катетерна абляція у безсимптомних пацієнтів із синдромом Бругада не рекомендована (III С).

Імплантація ІКД не рекомендована безсимптомним пацієнтам з ізольованим паттерном ранньої реполяризації на ЕКГ (III С).

Програмована електрична стимуляція не рекомендується для стратифікації серцевого ризику (III С).

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / Katja Zeppenfeld, Jacob Tfelt-Hansen [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – 43. – P. 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 1/2023

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. Побічні ефекти аміодарону:

- а) гіпертиреоз, легенева токсичність, гепатотоксичність;
- б) пневмонія;
- с) мігрень.

2. Показання до призначення аміодарону:

- а) дисфункція синусового вузла, ШТ, ФШ;
- б) ШЕ, ШТ, ФШ;
- с) порушення АВ провідності, ШТ, ФШ.

3. Ризик міопатії при одночасному застосуванні аміодарону

і статинів:

- а) збільшується;
- б) зменшується;
- с) не змінюється.

4. Рекомендована добова доза флекаїніду:

- а) 10–20 мг;
- б) 20–40 мг;
- с) 200–400 мг.

5. Протипоказання до застосування флекаїніду:

- а) ІМ в анамнезі, синдром Бругада,
- б) печінкова недостатність
- с) анемія

6. Протипоказання до застосування ранолазину:

- а) АВ-блокада;
- б) пневмонія;
- с) тяжка СН.

7. Рекомендована добова доза верапамілу:

- а) 10–50 мг;
- б) 120–480 мг;
- с) 500–1000 мг.

8. Високий ризик дисфункції ЛШ спостерігається:

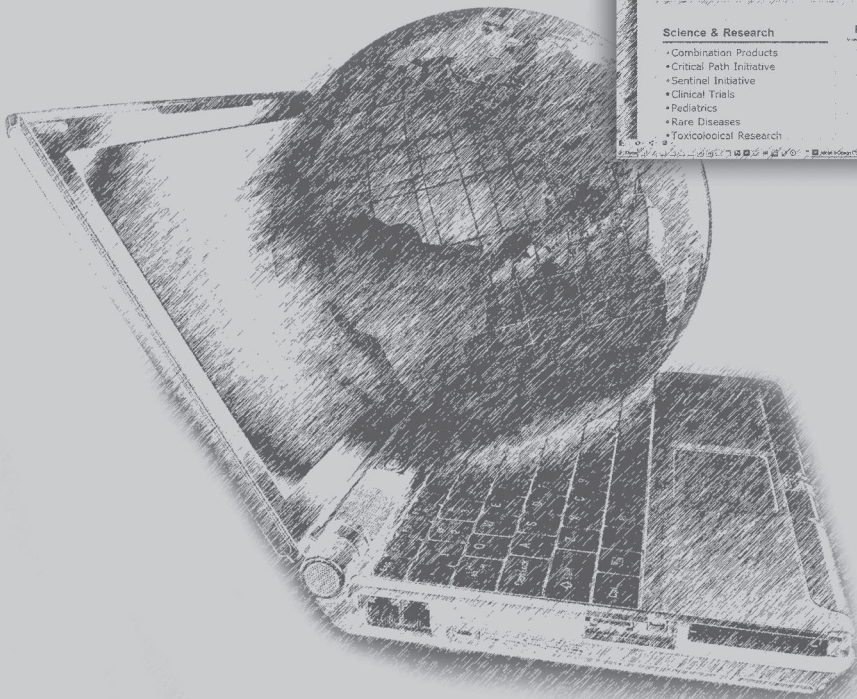
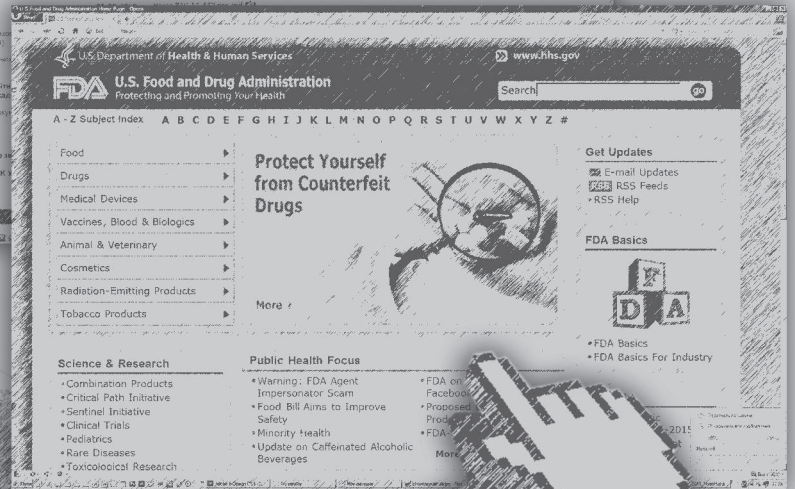
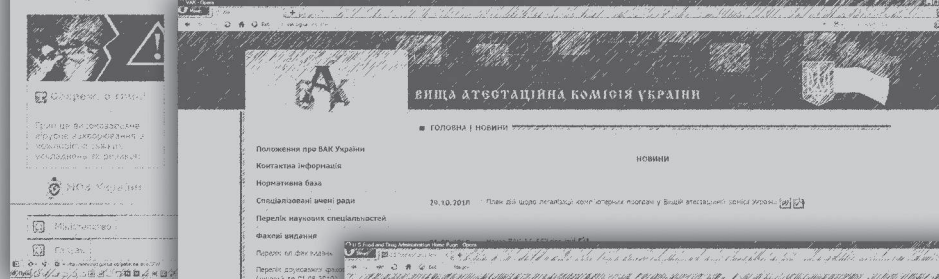
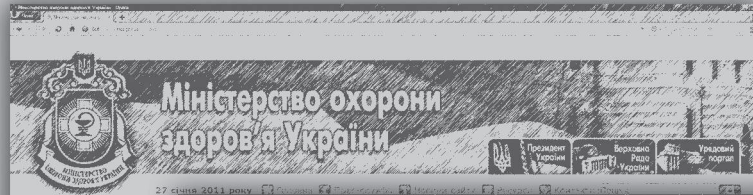
- а) у пацієнтів з понад 20 % ШЕ на добу;
- б) у пацієнтів з понад 1 % ШЕ на добу;
- с) у пацієнтів з понад 5 % ШЕ на добу.

9. Найсильнішим незалежним предиктором кардіоміопатії, спричиненої ШЕ, є:

- а) стать пацієнта;
- б) кількість ШЕ;
- с) градація ШЕ за Lawn-Wolf.

10. Першою лінією лікування кардіоміопатії, спричиненої ШЕ, є:

- а) катетерна абляція;
- б) атенолол;
- с) верапаміл.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

Артеріальна гіпертензія воєнного часу

Артеріальна гіпертензія – хронічний патологічний стан, який характеризується підвищеним артеріальним тиском. Підвищений артеріальний тиск спричиняє додаткове навантаження на серце та судини, суттєво підвищуючи ризик розвитку ускладнень: інфаркту міокарда, інсульту, ниркової чи серцевої недостатності, погіршення зору тощо.

Артеріальна гіпертензія сьогодні є однією з основних проблем у кардіології. За даними Всесвітньої ліги гіпертензії (World Hypertension League), понад 1 млрд людей в усьому світі живуть із артеріальною гіпертензією. Великого значення проблемі додає й те, що, за даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ) МОЗ України, 40 % хворих не підозрюють про свій стан, бо часто хвороба має безсимптомний перебіг.

Артеріальну гіпертензію зазвичай діагностують, коли показник артеріального тиску перевищує 130/80 мм рт. ст. впродовж тривалого часу та за різних умов.

Американський коледж кардіології (The American College of Cardiology) та Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) класифікують артеріальний тиск за 4 загальними категоріями:

- нормальний артеріальний тиск – 120/80 мм рт. ст. і нижче;
- підвищений артеріальний тиск. Сistolічний тиск – 120–129 мм рт. ст., а діастолічний – нижче 80 мм рт. ст.;
- артеріальна гіпертензія I стадії. Сistolічний тиск – 130–139 мм рт. ст., діастолічний – 80–89 мм рт. ст.;
- артеріальна гіпертензія II стадії. Сistolічний тиск становить 140 мм рт. ст. і вище, діастолічний – 90 мм рт. ст. і вище.

Ці показники є умовними, вони можуть відрізнятися у різних пацієнтів залежно від анамнезу та інших факторів.

Розвиток артеріальної гіпертензії, за даними ВООЗ, може бути зумовлений спадковою схильністю та дією зовнішніх факторів: надмірне вживання солі, гострої їжі, ожиріння, малорухливий спосіб життя, постійний вплив стресу. Виділяють також інші фактори, що підвищують ризик розвитку гіпертензії у пацієнтів: частіше хворіють жінки, пацієнти віком старше 50 років також у групі ризику. Значним фактором ризику вважають підвищений рівень холестерину (ЦГЗ МОЗ України).

Стрес як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії

Стрес викликає короткострокове підвищення артеріального тиску, це є нормальною реакцією, і у здорових людей зазвичай не становить небезпеки. Однак хронічний стрес може провокувати тривале підвищення тиску навіть без дії зовнішніх стресорів унаслідок розбалансування систем організму, що зазвичай компенсують вплив стресу.

Під впливом стресу відбувається надмірна активація симпатично-адреналової системи, що супроводжується підвищенням частоти серцевих скорочень, серцевого викиду і, як наслідок, підвищенням артеріального тиску. Ці стани називають стрес-індукованою артеріальною гіпертензією (СІАГ).

Психоемоційні реакції призводять до дисбалансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами, який, у свою чергу, призводить до цілого спектра фізіологічних змін, що негативно позначаються на роботі систем організму.

Активация симпатичної нервової системи внаслідок стресу стимулює вироблення й вивільнення реніну нирками. Підвищення концентрації катехоламінів у крові, активація альфа-1- і бета-адренорецепторів призводить до зростання тону артерій і частоти серцевих скорочень, що в поєднанні з високим рівнем реніну спричиняє підвищення артеріального тиску (Сіренко Ю., 2022).

Фактори, що впливають на артеріальний тиск через стрес, включають синдром «білого халата», артеріальну гіпертензію «на робочому місці» та емоційний стрес. Останній фактор в Україні можна сміливо віднести до основного сьогодні, адже війна та пов'язані з нею безпекові, економічні та соціальні виклики діють на кожного українця. Важливо, що всі ці фактори можуть накладатися, посилюючи ефект від дії стресорів на організм і рівень артеріального тиску.

Чим характерна артеріальна гіпертензія воєнного часу?

Ця форма гіпертензії характерна для осіб, що перебували чи перебувають у зоні бойових дій. Вивчення артеріальної гіпертензії воєнного часу (АГВЧ) почалося під час Першої світової війни, тоді цей стан називали також «серцем солдата» (Ewart W., 1916) або «воєнним серцем у молодих солдатів» (Howell A., 1917).

Достатньо багато уваги приділили цій проблемі і в період Другої світової війни та в конфліктах, що мали місце пізніше в ХХ ст. Причини виникнення АГВЧ зрозумілі, окрім факторів, характерних для розвитку СІАГ, тут додаються такі специфічні фактори та умови, які характерні для гарячих точок: серйозна нестача сну та відпочинку, порушення режиму харчування, дегідратація, надмірні фізичні навантаження, значні переохолодження або перегрівання організму.

Окрім того, АГВЧ, на відміну від класичної СІАГ, у більшості випадків розвивається саме в молодих осіб, а рівні підвищення артеріального тиску (АТ) при АГВЧ вищі за такі при СІАГ. Також у пацієнтів з АГВЧ відмічалася певна резистентність до антигіпертензивної терапії (Коваль С., 2015).

Небезпека АГВЧ також зумовлена тим, що при тривалому впливі стресу зростання артеріального тиску прогресує, що в перспективі значно підвищує ризик розвитку ускладнень, особливо враховуючи певний рівень резистентності пацієнтів до фармакотерапії. Також при АГВЧ відзначають підвищений ризик розвитку раптових гіпертонічних кризів з дуже високими показниками артеріального тиску, які можуть становити серйозну небезпеку (Коваль С., 2015).

Ускладнення при артеріальній гіпертензії (АГ) можуть призвести до інвалідності чи навіть фатальних наслідків, особливо за відсутності лікування. Однак, з огляду на те, що існує прямий зв'язок рівня стресу та ризику розвитку АГ, не можна нехтувати найпро-

стішими рекомендаціями, які дозволяють контролювати стан здоров'я або хоча б знизити ризики розвитку серйозних ускладнень:

- нормалізація психоемоційного стану та способу життя – за можливості необхідно обмежити стресовий фактор (виїхати з зони бойових дій, шукати більш комфортні умови життя);
- забезпечення нормального харчування та режиму пиття – правильна дієта з обмеженим вживанням солі та достатнім рівнем усіх необхідних організму мікроелементів та вітамінів. Вкрай важливо забезпечити достатній рівень гідратації;
- достатня кількість відпочинку та сну – організм повинен мати змогу відновлювати сили, це також зможе покращити психоемоційний стан та зменшити вплив стресу.

Підхід до лікування СІАГ та АГВЧ

Враховуючи ситуацію в нашій країні, кількість пацієнтів з АГ може зростати і в подальшому, а з огляду на завантаженість та подекуди недоступність медичної допомоги, зокрема, в прифронтових зонах, зростає роль фармацевта в наданні допомоги пацієнтам.

Українським важливим для успішного лікування чи профілактики АГ є постійне монітування рівня артеріального тиску в пацієнтів у різний час доби та в різних умовах. Такий підхід можна забезпечити як у амбулаторних, так і в домашніх умовах. При цьому домашнє монітування вважається найкращим, адже дозволяє, наприклад, виключити вплив на дані синдрому «білого халата».

Пацієнтам, які отримують антигіпертензивну терапію, рекомендують вимірювати артеріальний тиск 7 днів поспіль двічі на добу, виключити результати 1-го дня і вирахувати середнє з усіх вимірю-

вань. Якщо отримане значення перевищує 135/85 мм рт. ст. – пацієнту рекомендують звернутися до лікаря.

При фармакотерапії СІАГ, у тому числі й АГВЧ, рекомендовано дотримуватися схвалених схем лікування АГ, однак із певними змінами.

Терапію СІАГ можна починати з призначення блокаторів бета-адренорецепторів, насамперед високоселективних, які чинять вазодилататорну дію і не викликають побічних метаболічних порушень (небіволол, карведилол, бісопролол).

Якщо перебіг АГ пов'язаний з підвищенням загального периферичного судинного опору, доцільно починати лікування з призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл, раміприл, лізиноприл, периндоприл) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (валсартан, лосартан, олімесартан, телмісартан і кандесартан).

Лікування при АГ важливо починати якомога раніше, аби запобігти ускладненням. В окремих випадках лікування можливо починати з монотерапії вказаними препаратами, але в основному необхідна комбінація антигіпертензивних ліків.

Оптимальним підходом у лікуванні хворих на АГВЧ може бути застосування двокомпонентної фіксованої комбінації периндоприлу з амлодипіном або, за недостатньої ефективності, трикомпонентної комбінації периндоприлу, амлодипіну та індапаміду (Коваль С., 2022).

Враховуючи, що стресовий фактор є первинним при виникненні СІАГ та АГВЧ, також рекомендується застосування седативних засобів та антидепресантів при лікуванні пацієнтів (Коваль С., 2015).

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Допомога Україні від Всесвітньої організації охорони здоров'я під час війни

Нещодавно відбулася зустріч доктора Ярно Хабіхта (Jarno Habicht), голови бюро ВООЗ в Україні, та Михайла Радущького, голови Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування (далі – Комітет), де обговорювалися напрями, за якими ВООЗ може надати допомогу Україні. Учасники зустрічі підбили підсумки минулого року та поділилися планами на 2023 р.

Підсумки 2022 року

Серед найважливіших законів, які ухвалила Верховна Рада України у 2022 р., були:

- «Про лікарські засоби»;
- «Про систему громадського здоров'я» (передбачає створення сучасної епідеміологічної служби);
- щодо удосконалення медичної допомоги (створює передумови для запуску наступного інфраструктурного етапу медичної реформи);
- щодо застосування сучасних підходів до профілактики, тестування і лікування ВІЛ-інфекції (документ дозволить налагодити систему ранньої діагностики та лікування людей з ВІЛ відповідно до рекомендацій ВООЗ).

Минулого року продовжено розвиток галузі трансплантології. Навіть в умовах війни, у 2022 р., проведено на 20 % більше операцій

з пересадки органів, ніж у мирному 2021 р. Від початку цього року Національний інститут раку увійшов до єдиного медичного простору та почав працювати за контрактами з Національною службою здоров'я України.

За процедурою договорів керованого доступу закуплені перші ліки для пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією (СМА). За ініціатииви Президента України Володимира Зеленського розширена програма неонатального скринінгу новонароджених із 4 до 21 захворювання. Минулого року реалізовано два етапи переходу на електронний рецепт (на антибіотики та наркотичні лікарські засоби). У квітні 2023 р. МОЗ України планує запуск третього етапу – перевести всі рецептурні препарати на відпуск за електронним рецептом. Міжнародні партнери, у тому числі ВООЗ, приємно здивовані, що під час війни українській стороні вдалося ухвалити стільки важливих законів та реалізувати ініціатииви.

Плани на 2023 рік

У Комітеті планують продовжити удосконалювати національне законодавство, наближаючи його до відповідних норм ЄС. Комітетом, МОЗ України, Офісом Президента затверджено план із 10 пріоритетних законопроектів на 2023 р. Зокрема, заплановано розгляд законопроектів «Про біологічну безпеку та біологічний захист» та «Про захист населення від інфекційних хвороб», які логічно доповнять прийнятий у 2022 р. Закон України «Про громадське здоров'я».

Три законопроекти безпосередньо пов'язані з війною: про телемедицину, про реабілітацію, про медичний каннабіс.

Два законопроекти Комітет розробляв минулого року – про допоміжні репродуктивні технології та про самоврядування медичних професій в Україні. Щодо другого документа, то за інформацією народного депутата України, наразі МОЗ України завершує громадські обговорення та консультації з провідними науковцями галузі.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Планові та позапланові перевірки фармацевтичного бізнесу під час воєнного стану

На початку широкомасштабної воєнної агресії РФ проти України Уряд заборонив проведення планових та позапланових перевірок бізнесу, затвердивши постанову КМУ від 13.03.2022 р. № 303 «Про припинення заходів державного нагляду (контролю) і державного ринкового нагляду в умовах воєнного стану» (далі – постанова КМУ № 303).

6 грудня 2022 р. Урядом прийнято зміни до постанови КМУ № 303, які розширюють підстави для проведення позапланових перевірок органами державного нагляду (контролю).

Так, у 2023 р. дозволене здійснення позапланових перевірок, у тому числі Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, на підставі рішень центральних органів виконавчої влади, що забезпечують формування державної політики протягом періоду воєнного стану за наявності загрози, що має негативний вплив на:

- права, законні інтереси, життя та здоров'я людини;
- захист навколишнього природного середовища;
- забезпечення безпеки держави;
- виконання міжнародних зобов'язань України.

Окрім того, аналогічні підстави для проведення позапланових перевірок додержання ліцензіатами ліцензійних умов містяться

в Законі України «Про ліцензування видів господарської діяльності». Так, п. 7 ч. 3 ст. 19 закону визначає, що позапланові перевірки дотримання ліцензіатами ліцензійних умов проводяться за наявності загрози життю чи здоров'ю, природному середовищу або державній безпеці, що безпосередньо пов'язана із провадженням ліцензіатом виду господарської діяльності, що підлягає ліцензуванню.

Таким чином, Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками зможе проводити позапланові перевірки за наявності зазначених підстав, указаних у п. 2 постанови КМУ № 303, що не суперечить Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» за погодженням із МОЗ України як центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

Запрацював е-реєстр відповідальних за введення в обіг медичних виробів

МОЗ України наказом від 21.12.2022 р. № 2311 затвердило в новій редакції Порядок ведення реєстру осіб, відповідальних за введення медичних виробів, активних медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro* в обіг (далі – Порядок), який передбачає функціонування в електронному форматі вказаного реєстру.

Наказ № 2311 набув чинності 10 січня та був оприлюднений у виданні «Офіційний вісник України» № 6 від 25 січня 2023 р.

«Цифрове рішення створює інформаційний простір для обміну даними та взаємодії між учасниками процесу, що відповідають за введення медичних виробів в обіг – від подання повідомлення на реєстрацію до здійснення ринкового нагляду», – наголошують у МОЗ.

Як це працюватиме?

Відомості до реєстру вноситиме реєстратор на підставі повідомлення від створювачів про введення медичних виробів, медич-

них виробів для діагностики *in vitro* та активних медичних виробів, які імплантують, в обіг.

Реєстр міститиме наступні дані:

- відомості про особу, відповідальну за введення виробів в обіг (ідентифікатор);
- інформацію про вироби та їх назви, а також щодо типу, виду, марки, моделі, коду за каталогом;
- опис виробів (характеристика та призначення);
- декларацію про відповідність та, якщо є, сертифікат відповідності;
- код та назву виробів відповідно до Національного класифікатора НК 024:2019 «Класифікатор медичних виробів».

Також у МОЗ зазначають, що в публічному доступі реєстр відобразатиметься на офіційному вебсайті Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками із забезпеченням можливості зручного пошуку інформації відповідно до заданих параметрів. Так само передбачена можливість обміну даними за допомогою інтерфейсу прикладного програмування (Application Programming Interface – API) через єдину платформу Міністерства цифрової трансформації.

Як захищена система?

Дані, внесені до реєстру, зберігаються у структурованому вигляді. Доступ до нього надається лише через офіційний вебсайт Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками: *dls.gov.ua* у розділі «Ринковий нагляд», підрозділі «Реєстр осіб, відповідальних за введення медичних виробів, актив-

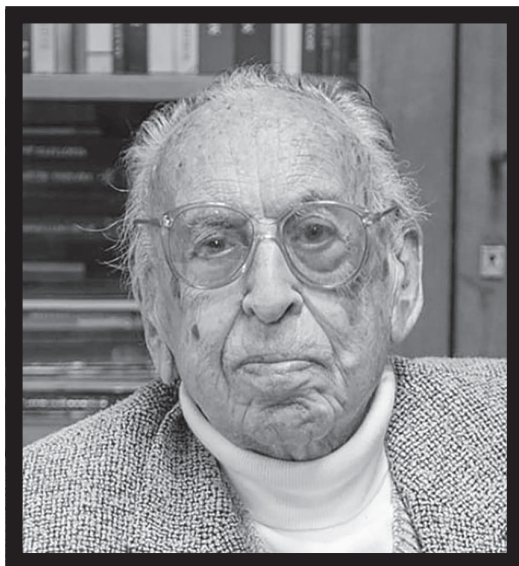
них медичних виробів, які імплантують, та медичних виробів для діагностики *in vitro* в обіг».

Оброблення та захист даних, що містяться в реєстрі, проводиться та забезпечується відповідно до законів України: «Про захист персональних даних», «Про інформацію», «Про захист інформації в інформаційно-комунікаційних системах».

Як зареєструватися в системі та вести облік?

Передусім потрібно зареєструватися в електронному кабінеті реєстру – процедура проста та передбачає авторизацію за допомогою кваліфікованого електронного підпису. Після підтвердження достовірності даних ключа користувачу відкриється доступ до електронного кабінету реєстру з переліком послуг, які можна отримати.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»



Пам'яті людини-епохи вітчизняної медицини

**27 СІЧНЯ, НА 99-МУ РОЦІ ЖИТТЯ, ВІДІЙШОВ У ЗАСВІТИ ОСНОВОПОЛОЖНИК
ВІТЧИЗНЯНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ ІСААК МИХАЙЛОВИЧ ТРАХТЕНБЕРГ (1923–2023)**

Ісаак Трахтенберг народився у Житомирі, там пройшли його дитячі й юнацькі роки. У 1941 році він став студентом Київського медичного інституту і відтоді ніколи не зраджував медицині. Відомий фундатор вітчизняної токсикології, знаний дослідник у галузі профілактичної медицини, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії в галузі науки і техніки України, академічних премій з профілактичної медицини, премії імені О. О. Богомольця, Почесний професор навчальних і наукових закладів, заступник директора з наукової роботи, він майже

50 років не тільки очолював науковий колектив дослідників із медицини праці та профілактичної токсикології, а й беріг та примножував наукові традиції Інституту медицини праці НАМН України, який нині носить ім'я його друга і соратника Юрія Кундієва.

Висловлюємо щирі співчуття усім рідним і близьким людям, тим, хто знав, працював чи вчився у цієї достойної людини. Це – невимовна втрата для його колег і друзів, всієї наукової спільноти.

Вічна та світла пам'ять про академіка Ісаака Михайловича Трахтенберга назавжди залишиться у наших серцях.

Вимоги до статей

Загальні положення

До друку приймаються завершені наукові статті за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які раніше не публікувалися і не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

Мова робіт: українська, російська, англійська.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

Порядок до подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруковку) статті українською/російською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами, в двох примірниках;
- 2) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською/російською та англійською мовами);
- 3) оригінал експертного висновку про можливість відкритого опублікування статті;
- 4) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 5) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки. Підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 6) диск з такими файлами:
 - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруковці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
 - відомості про авторів;
 - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної колегії або незалежними експертами. Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи. Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування. Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень – стаття приймається для подальшої роботи. Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту, і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж 1 року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

Обсяг матеріалів (оригінальні дослідження – 15–18 тис. знаків, оглядові дослідження – 20–25 тис. знаків).

Текст має бути набраний у текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Формат файлу – .DOC або .RTF. Поля: верхнє та нижнє – 2 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см.

Текст набирається без переносів слів. Абзацні відступи формуються в матеріалі, а не завдяки використанню пробілів і табулятора. Таблиці розміщуються в текстовому файлі.

Інформація про УДК вказується в лівому верхньому куті без відступу. У наступному рядку справа – прізвища та ініціали авторів, а також організація, де була виконана робота. Через інтервал – назва статті (14 кеглем, виділена напівжирним шрифтом, відцентрована відносно тексту). Через інтервал – назва статті, резюме і 6–8 ключових слів українською, російською, англійською мовами. **В резюме** обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована, тобто в ній повторюються заголовки рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів). Далі – текст статті.

Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) методологія, методи і методики із вказанням способу(-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати та їх обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) список використаної літератури.

Посилання оформлюють у квадратних дужках. Наприклад: [5].

Формули та рівняння розташовують посередині сторінки безпосередньо після тексту, в якому вони згадуються. Вище і нижче кожної формули або рівняння повинно бути залишено один вільний рядок. Формули та рівняння виділяються в окремий рядок з подальшим поясненнями до них.

Терміни слід писати згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурою, **назви хвороб** – згідно з діючою Міжнародною класифікацією хвороб, **лікарські препарати** – згідно з Міжнародними непатентованими назвами (INN).

Ілюстрації позначаються словом «Рисунок». Ілюстрації повинні мати назву і нумеруватися в порядку їх розміщення в тексті: Рис. 1, Рис. 2 тощо. При посиланні на ілюстрацію варто зазначити її номер, наприклад: «На рисунку 1 наведено...», а повторні посилання на ілюстрацію необхідно давати зі скороченим словом «див.», наприклад, «(див. рис. 1)». Доцільно пояснення щодо рисунка подавати перед ним.

Таблиці повинні мати змістовний заголовок, у якому відображаються дані або показники, які відповідають назві таблиці. Назву розміщують після слова «Таблиця» над відповідною таблицею. Слово «Таблиця» та її заголовок починають із великої літери. Напис «Таблиця» розміщують над лівим верхнім кутком таблиці з абзацу із зазначенням номера. Нумеруються таблиці в межах розділу арабськими цифрами. Заголовки граф і рядків таблиці повинні починатися з великих літер, підзаголовки – із малих, якщо вони самостійні. Заголовки вказуються в однині. Поділяти шапку таблиці над боковиком по діагоналі не рекомендується. За необхідності нумерації даних у таблиці порядкові номери вказують у графі перед їх найменуванням. У таблицях дозволяється використання 12 кегля та вертикального напрямку.

При переносі таблиці на іншу сторінку заголовки не повторюють, а повторюють лише шапку і зверху праворуч розміщують слова «Продовження таблиці ...»

Розміщують таблицю після першого згадування про неї у тексті. При посиланні на таблицю по тексту (без дужок) вказують слово «таблиця» або, якщо посилання надається у дужках, зазначають скорочене слово «табл.» і номер таблиці, наприклад: «Як свідчать дані таблиці 1...» або ж «Дані, наведені далі..... (табл. 1)». Повторні посилання на таблиці варто давати зі скороченим словом «див.», наприклад: «...(див. табл. 1)».

«Список використаної літератури» вказується наприкінці тексту через інтервал. Джерела і література оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання»; Бюлетень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13.

Повні імена авторів, академічні звання та професійні посади (регалії), повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також вказати поштову адресу, електронну адресу, телефон і факс автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Редакційна колегія залишає за собою право відхилити не відредаговані та недбало оформлені тексти, вносити незначні скорочення і редакційні правки, які не впливають на зміст публікації.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за достовірність і точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Думки авторів статей можуть не збігатися з позицією редколегії.

Етичні питання

Авторство. Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз та інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесених принципових змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку. Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них у написання статті; ця інформація може бути опублікована.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один із учасників процесу рецензування або публікації – автор, рецензент або редактор – має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу, редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, яке вони можуть вирішувати.

Дотримання прав хворих та конфіденційність. Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який дозволяє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації та повідомити про це в статті.

Захист людини і тварин при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участі людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участі людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 року. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участі тварин автори повинні вказати, чи виконувалися вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

Публікація негативних результатів. Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

Множинні публікації. Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представлені або прийняті для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятої до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.