



№ 3 (279) 2024

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., Фещенко 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: 22.05.2024 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, 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»

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2024

ISSN 1997-9894

## «MEDICINES OF UKRAINE»

№ 3 (279) 2024

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., Fadieyenko 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 22.05.2024

**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, 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», 2024

© LLC «MEDIX Group», 2024

KYIV, LLC «MEDIX Group», 2024

# Зміст

## СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

НАСТАНОВА 00979.  
ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ .....5

НАСТАНОВА 00216.  
ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ. ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ .....8

## ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ ІНДАПАМІДОМ  
У КОМОРБІДНИХ ПАЦІЄНТІВ: БЕЗПЕЧНІСТЬ,  
ЕФЕКТИВНІСТЬ, НЕЙТРАЛЬНОСТЬ  
О. О. Торбас ..... 15

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ СТРЕСУ  
В КОНТЕКСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ  
О. М. Барна, М. О. Одиноць .....21

ПРИЗНАЧЕННЯ БЕТА-БЛОКАТОРІВ ПАЦІЄНТАМ  
ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА  
П. О. Лазарев .....25

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА  
ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ЇХ ЛІКУВАННЯ  
О. М. Барна, М. О. Одиноць .....28

## ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ  
В. Й. Целуйко .....33

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ .....38

## ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ЛІКИ НА ОСНОВІ МЕДИЧНОГО КАНАБІСУ:  
НАПЕРЕДОДНІ РОЗШИРЕННЯ ДОСТУПУ ПАЦІЄНТІВ  
ДО НЕОБХІДНОГО ЛІКУВАННЯ.....40

РОЗРОБЛЕНО ПРОЕКТ ПОЛОЖЕННЯ  
ЩОДО ЕЛЕКТРОННОЇ ІНФОРМАЦІЙНОЇ  
СИСТЕМИ ОБЛІКУ КАНАБІСУ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЦІЛЕЙ .....41

ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ: ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ ЧИ ЛІКИ? .....42

ЧИ МОЖЕ ЇЖА БУТИ ЛІКАМИ? .....43

ВООЗ ДОСЛІДИЛА СПОЖИВАННЯ АЛКОГОЛЮ В УКРАЇНІ .....45

# Contents

## STANDARDS OF CARE

INSTRUCTION 00979.  
TREATMENT OF ACUTE ATRIAL FIBRILLATION .....5

INSTRUCTION 00216.  
VIRAL HEPATITIS. SELECTED PROVISIONS.....8

## LECTURES, REVIEWS

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY WITH INDAPAMIDE  
IN COMORBID PATIENTS: SAFETY,  
EFFECTIVENESS, NEUTRALITY  
O. O. Torbas ..... 15

PATHOPHYSIOLOGICAL CORRECTION  
OF STRESS IN THE CONTEXT OF CARDIOVASCULAR RISK  
O. M. Barna, M. O. Odynets .....21

PRESCRIBING BETA-BLOCKERS TO PATIENTS  
AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION  
P. O. Lazarev .....25

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES  
AND MODERN METHODS OF THEIR TREATMENT  
O. M. Barna, M. O. Odynets .....28

## CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

PMODERN IDEAS ABOUT THE TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS  
V. Y. Tseluyko .....33

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL .....38

## OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

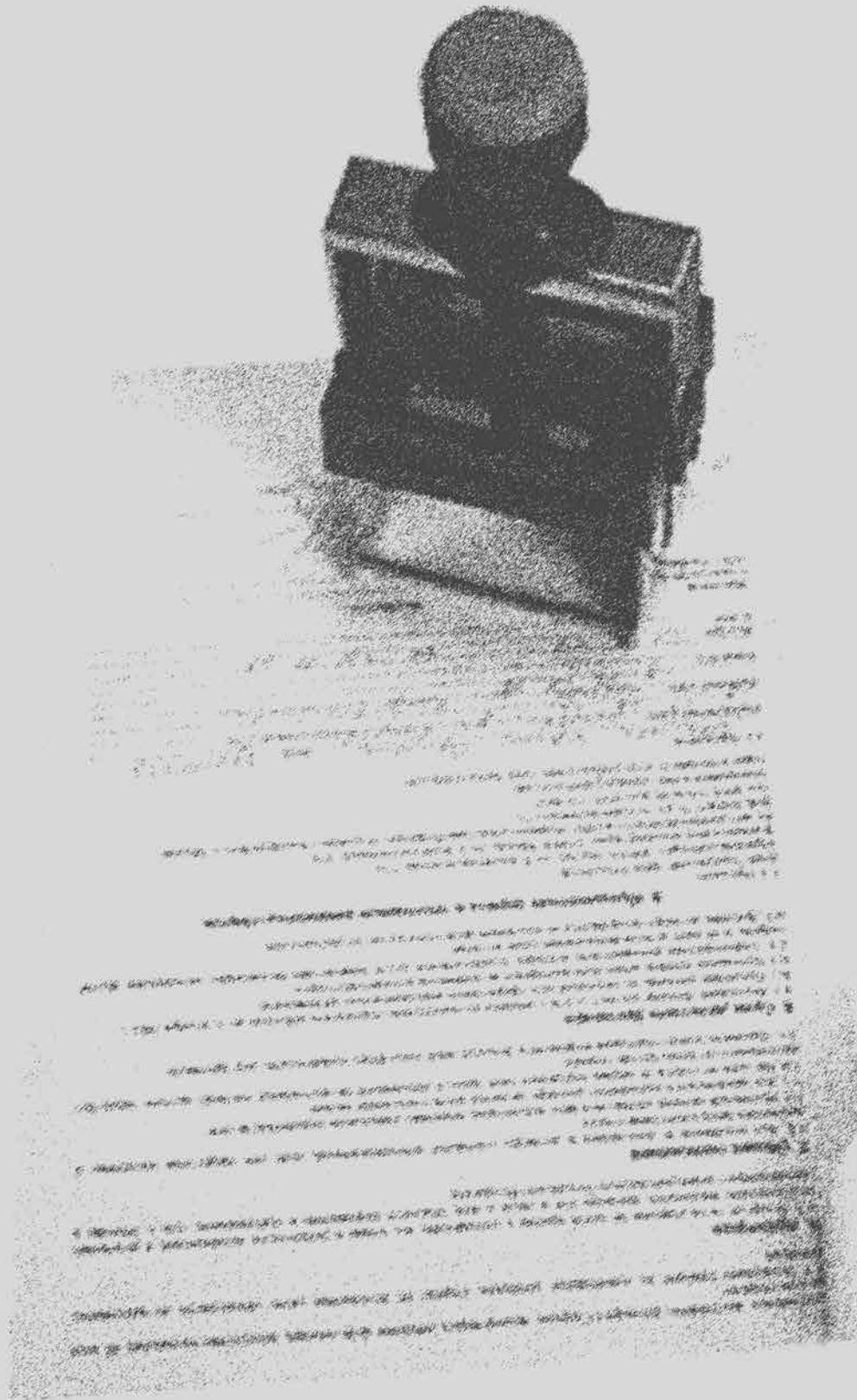
MEDICINES BASED ON MEDICAL CANNABIS:  
AHEAD OF EXPANDING PATIENT ACCESS  
TO THE NECESSARY TREATMENT.....40

DRAFT REGULATIONS HAVE BEEN DEVELOPED REGARDING  
ELECTRONIC INFORMATION ACCOUNTING SYSTEMS  
FOR CANNABIS FOR MEDICAL PURPOSES .....41

DIETARY SUPPLEMENTS: FOOD OR MEDICINE? .....42

CAN FOOD BE MEDICINE? .....43

WHO STUDIED ALCOHOL CONSUMPTION IN UKRAINE .....45



# Стандарти лікування

# Настанова 00979. Лікування гострої фібриляції передсердь

## Основні положення

- При лікуванні гострої фібриляції передсердь (ФП) вибір між контролем ритму та контролем частоти серцевих скорочень, як терапевтичний підхід, проводиться на індивідуальній основі (див. [настанова 01007]). При цьому необхідно забезпечити антикоагулянтну терапію відповідно до рекомендацій.
- Загальне правило при часто повторюваних ФП – виключити кардіоверсію і зосередитися на контролі частоти серцевих скорочень, якщо неможливо посилити профілактичну терапію.

## Контроль частоти скорочень шлуночків

Якщо не потрібне негайне відновлення синусового ритму, початкова терапія ФП повинна бути спрямована на сповільнення частоти скорочень шлуночків нижче 100/хв.

- Відповідь досягається швидко при внутрішньовенному введенні засобу, який пригнічує атріовентрикулярну (АВ) провідність.
- У 50–70 % випадків синусовий ритм спонтанно відновлюється протягом 24–48 годин без необхідності подальшого втручання.
- Препаратами першого вибору зазвичай є бета-блокатори. Вони безпечні при ішемічній хворобі серця і, за умови правильного дозування, також при серцевій недостатності. Вони також підходять для використання для первинної медичної допомоги.
- Блокатори кальцієвих каналів (верапаміл і дилтіазем) добре переносяться лише при ФП, але вони не повинні використовуватися при серцевій недостатності.
- Дигоксин менш ефективний, ніж бета-блокатори і блокатори кальцієвих каналів, початок його дії більш повільний. Проте, при тяжкій серцевій недостатності (наприклад, набряк легень [настанова 00089]), він не знижує кров'яний тиск як бета-блокатори або блокатори кальцієвих каналів.
- Амідарон іноді може бути використаний у спеціалізованих відділеннях для контролю швидкості відповіді шлуночків на ФП. До його переваг можна віднести незначний негативний інотропний ефект і низький ризик проаритмії, що робить його придатним для лікування післяопераційних, тяжко хворих і гемодинамічно нестабільних пацієнтів.
- Дронедарон протипоказаний для контролю частоти скорочень при постійній ФП.
- Найбезпечнішим варіантом лікування ФП, пов'язаним з синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта, є електрична кардіоверсія. Якщо це неможливо, пацієнту можна дати флекаїнід або амідарон. Ці препарати також пригнічують провідність додатковим шляхом.
  - Блокатори кальцієвих каналів, дигоксин і бета-блокатори сприяють переважній провідності додатковим шляхом, тому

вони не повинні застосовуватися у пацієнтів з попередньо збудженою фібриляцією передсердь.

**Коментар експерта.** Лікарський засіб ібутилід станом на 04.06.2019 в Україні не зареєстрований.

**Коментар експерта.** Лікарський засіб вернакалант станом на 04.06.2019 в Україні не зареєстрований.

**Таблиця Т1.** Дозування препаратів при лікуванні гострої ФП. Внутрішньовенне введення рекомендується при невідкладних станах

	Препарат	Дозування
Контроль частоти скорочень шлуночків		
Бета-блокатори	Метопролол	Повільну внутрішньовенну ін'єкцію 5 мг можна повторити 2–3 рази з 5-хвилинним інтервалом
	Есмолол <sup>1)</sup>	Спочатку 10–50 мг шляхом швидкої внутрішньовенної ін'єкції, потім інфузія 1–4 мг/хв залежно від частоти скорочень шлуночків та артеріального тиску
Блокатори кальцієвих каналів	Верапаміл	2,5–5 мг повільною в/в ін'єкцією, можна повторити за необхідності до загальної дози 10 мг
Інші препарати	Дигоксин	0,25 мг повільно в/в ін'єкцією, можна повторити 2–3 рази з інтервалом 1–2 год (максимальна доза 1 мг/24 год)
	Амідарон <sup>1)</sup>	Спочатку 150–300 мг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 10–60 хвилин, наступна інфузія 1200–1800 мг/24 год
Кардіоверсія		
Препарати класу ІС	Флекаїнід	1–2 мг/кг (макс. 150 мг) шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 10–30 хвилин або 300 мг в рот однією дозою
Препарати ІІІ класу	Амідарон <sup>1)</sup>	Спочатку 150–300 мг шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 10–60 хвилин, наступна інфузія 1200–1800 мг/24 год
	Ібутилід <sup>1)</sup>	1 мг внутрішньовенною інфузією протягом 10 хвилин, можна повторити один раз через 10 хвилин
Інші препарати	Вернакалант <sup>1)</sup>	3 мг/кг (макс. 339 мг) шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин, через 15 хвилин за необхідності 2 мг/кг (макс. 226 мг) шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 10 хв

<sup>1)</sup>Зазвичай використовуються тільки у відділеннях спеціалізованої медичної допомоги.

## Кардіоверсія

- Кардіоверсія пов'язана зі значним ризиком емболії. Тому її потребу завжди слід ретельно продумати; див. [настанова 01007].
  - У пацієнтів похилого віку з низькою симптоматикою або які належать до групи підвищеного ризику кардіоверсію зазвичай можна опустити, а лікування зосередити на оптимізації контролю частоти серцевих скорочень та антикоагуляції.
  - З іншого боку, якщо ФП викликає гемодинамічний колапс, електрокардіоверсія повинна проводитися без затримки, навіть, якщо антикоагуляція не була на терапевтичному рівні, або пацієнт тільки що поїв.

- Протипоказання до кардіоверсії
  - Тривалість ФП невідома або вона існує більше 48 годин, якщо антикоагулянтна терапія не була розпочата згідно з рекомендаціями, а внутрішньосерцеві тромби не були виключені трансезофагеальною ехокардіографією (ТЕЕ) або комп'ютерною томографією.
  - Порушення електроліту (гіпокаліємія) та інтоксикація дигіталісом
  - Виражена дисфункція синусового вузла, якщо у пацієнта не встановлено кардіостимулятор.
  - Якщо ритм чергується між синусовим ритмом і ФП, електрична кардіоверсія протипоказана, але можуть бути використані антиаритмічні засоби.
- Якщо ФП викликається будь-якою основною причиною, що піддається лікуванню, наприклад, гострий інфаркт міокарда, серцева недостатність, міокардит, дисфункція щитоподібної залози або гостра легенева хвороба, лікування спочатку спрямоване на основну причину і лише після цього розглядається кардіоверсія.

## Електрична кардіоверсія

- Електрична кардіоверсія передбачає відновлення синусового ритму шляхом електрошоку постійним електричним струмом, який синхронізується з хвилею QRS під легкою анестезією.
  - Проведення планової кардіоверсії див. [настанова 00990].
  - Кардіоверсія поза лікарнею можлива за умови погодження в межах місцевого ланцюга лікування, а лікарі первинної медичної допомоги отримують відповідну підготовку з анестезії та проведення процедури.
  - При гострій миготливій аритмії синусовий ритм відновлюється в більше, ніж 90 % випадків, залежно від тривалості аритмії та інших пов'язаних факторів.
- Електрична кардіоверсія є більш ефективною, ніж фармакологічна кардіоверсія, і має низький ризик проаритмії. Проте вона завжди вимагає анестезії.
- Якщо синусовий ритм не відновлюється навіть після застосування максимальної кількості енергії і відновлення синусового ритму вважається важливим, необхідно проконсультуватися з фахівцем, оскільки може знадобитися введення внутрішньовенних антиаритмічних засобів (ібутиліду) і повторити спробу кардіоверсії під час тієї ж самої анестезії.
  - Інша стратегія лікування передбачає застосування антиаритмічних пероральних лікарських засобів, після чого відбувається нова спроба кардіоверсії, коли вплив препарату стабілізується. Це триває 1–4 тижні залежно від обраного препарату (антикоагуляція повинна бути в межах терапевтичного діапазону).

## Фармакологічна кардіоверсія

Фармакологічна кардіоверсія не вимагає анестезії або голодування, що полегшує її проведення в порівнянні з електричною кардіоверсією.

- Бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і дигоксин є неефективними для кардіоверсії ФП, але вони полегшують симптоми шляхом контролю частоти шлуночкової відповіді.
  - Протиаритмічний препарат класу IC флекаїнід ефективний для фармакологічної кардіоверсії гострої ФП.
    - Він також добре підходить для застосування у первинній медичній допомозі, зокрема, при пероральному введенні.
- Щоб уникнути парадоксального прискорення частоти скорочень шлуночків, його не слід застосовувати в кардіоверсії тріпотіння передсердь. При фібриляції передсердь рекомендується, щоб пацієнт отримувив бета-блокатор або інший препарат, який пригнічує атріовентрикулярне проведення, до введення препарату класу IC.
- Застосування препарату класу IC для кардіоверсії ФП протипоказано, якщо пацієнту поставлено діагноз
    - інфаркт міокарда, систолічна серцева недостатність (фракція викиду лівого шлуночка <50%) або інша серйозна структурна хвороба серця, дисфункція синусового вузла, AV-блокада другого або третього ступеня (кардіостимулятор не імплантований).
    - широкий комплекс QRS (блокада ніжки пучка Гіса).
    - синдром Бругада або, якщо аритмія пов'язана з гострим коронарним синдромом або погіршенням серцевої недостатності.
  - Вернакалант має перевагу швидкого початку дії. Він може бути використаний при легких захворюваннях серця, але він протипоказаний, якщо пацієнт має:
    - тяжку серцеву недостатність (NYHA III–IV);
    - тяжкий стеноз аортального клапана;
    - гострий коронарний синдром впродовж попереднього місяця;
    - систолічний кров'яний тиск менше 100 мм рт. ст.;
    - довгий інтервал QT (нескоректований QT > 440 мс), сильна брадикардія, дисфункція синусового вузла або AV-блокада другого або третього ступеня без кардіостимулятора.
  - Найпоширеніші побічні ефекти вернакаланту включають тимчасові порушення смаку, парестезію, нудоту і чхання.
    - Проаритмія є рідкісною, тому що дія головним чином спрямована на електричну активність передсердь, а інтервал QT незначно подовжується.
    - Також інші тяжкі побічні ефекти рідкісні, але через ризик гіпотензії важливо контролювати артеріальний тиск.
  - Ефективність аміодарону для фармакологічної кардіоверсії гострої ФП різна, і початок його дії повільніший, ніж інших препаратів, що застосовуються для кардіоверсії ФП.
  - Ібутилід має перевагу щодо ефективності при тріпотінні передсердь, але він несе ризик двонаправленої тахікардії, і тому його застосування повинно обмежуватися фахівцями, які мають досвід у веденні аритмії.
  - Інший підхід до лікування включає застосування пацієнтом самостійно протиаритмічних препаратів, як тільки виникає аритмія («таблетка в кишені»). Перш ніж розпочати цей тип терапії, необхідно проконсультуватися з спеціалістом; початковий пробний процес переходу повинен проводитися в лікарні з використанням призначеного протиаритмічного

препарату. Придатним продуктом для цієї мети є флекаїнід (300 мг п/о).

Процедура фармакологічної кардіоверсії ФП представлена в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Як проводити фармакологічну кардіоверсію ФП

Забезпечити наявність адекватного обладнання для моніторингу (наприклад, ЕКГ-моніторинг, запис артеріального тиску) та засоби для ведення можливої проаритмії (дефібрилятор).

1. Приєднайте пацієнта до монітора ЕКГ.
2. Розміщення внутрішньовенної лінії і початок інфузії, наприклад, з фізіологічним сольовим розчином.
3. Уповільнити частоту скорочень шлуночків шляхом введення бета-блокатора (або блокатора кальцієвих каналів / дигоксину).
4. Ввести антиаритмічний препарат.
  - Флекаїнід 1–2 мг/кг (макс. 150 мг) шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин або 300 мг у вигляді однієї пероральної дози
  - Вернакалант 3 мг/кг (макс. 339 мг) шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин, інша доза за необхідності через 15 хвилин 2 мг / кг (макс. 226 мг) шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 10 хв.
  - Не застосовуйте препарати класу IC або вернакалант для кардіоверсії тріпотіння передсердь. Ібутилід є ефективним при тріпотінні передсердь, але його застосування вимагає багатьох запобіжних заходів і постійного моніторингу через ризик проаритмії.
  - Якщо будь-які проаритмічні ефекти або будь-які зміни, що свідчать про такі ефекти (наприклад, збільшення тривалості QRS або продовження інтервалу QT), стають очевидними, введення препарату слід негайно припинити.
5. Припиніть введення, як тільки відновиться синусовий ритм. Залежно від застосованого засобу, продовжуйте моніторинг ЕКГ протягом принаймні 3–4 годин, після чого пацієнт може бути виписаний додому, якщо він повністю відновився.
6. Якщо введення антиаритмічного засобу не відновлює синусовий ритм, безпечніше направити пацієнта на електричну кардіоверсію, ніж намагатися провести фармакологічну кардіоверсію з іншим препаратом.

- пацієнт приймав прямиї антикоагулянт (дабігатран, апіксабан, едоксабан, ривароксабан) у терапевтичній дозі, безперервно протягом принаймні 3 тижнів, або
- інтракардіальні тромби не виявляються за допомогою трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ).

**Коментар експерта.** Лікарський засіб едоксабан станом на 04.06.2019 в Україні не зареєстрований.

- Антикоагулянтна терапія після кардіоверсії
  - У пацієнтів з високим ризиком (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2) [настанова 00983], рекомендується тривала антикоагулянтна терапія, навіть якщо виявляється, що синусовий ритм зберігається.
  - У пацієнтів з помірним ризиком (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1) [настанова 00983], постійна антикоагулянтна терапія рекомендується особливо, якщо вони мають інші фактори ризику (наприклад, куріння, дисліпідемія або ниркова недостатність).
  - У пацієнтів з низьким рівнем ризику (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0) [настанова 00983] користь від антикоагулянтної терапії настільки мінімальна, що вона не потрібна після кардіоверсії для гострої ФП. Після планової кардіоверсії антикоагулянтна терапія триває не менше 4 тижнів.
- Настанови з кардіоверсії тріпотіння передсердь є такими ж, як і для фібриляції передсердь.

## Антикоагуляція при кардіоверсії ФП

- При гострій ФП (тривалість <48 годин) потреба в антикоагуляції залежить від інших факторів ризику.
  - У пацієнтів з низьким або середнім рівнем ризику (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≤1) [настанова 00983], синусовий ритм може бути відновлений без попередньої антикоагуляції.
  - У пацієнтів високого ризику (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2) [настанова 00983], антикоагулянт вводиться перед кардіоверсією. Якщо використовується варфарин, пацієнту спочатку дають низькомолекулярний гепарин (доза відповідно до маси тіла), який продовжується до тих пір, поки міжнародний нормалізований індекс (МНІ) буде в межах терапевтичного діапазону. Якщо використовуються прями антикоагулянти, немає необхідності в низькомолекулярному варфарині.
- У пацієнтів з ФП невідомої тривалості або тривалості понад 48 годин необхідно врахувати перед кардіоверсією, що
  - терапія варфарином проводилась у межах терапевтичного діапазону (МНІ ≥ 2) протягом щонайменше 3 тижнів або

## Трансезофагеальна ехокардіограма (ТЕЕ) при кардіоверсії ФП

- Якщо тривалість ФП незрозуміла або вона тривала більше 48 годин, а пацієнт не перебуває на антикоагулянтній терапії або не перебував на терапевтичному рівні, пацієнти з тяжкими симптомами можуть бути направлені на невідкладну трансезофагеальну ехокардіографію (ТОЕ).
  - Прямий антикоагулянт або варфарин з низькомолекулярним гепарином починається вже до кардіоверсії аналогічно пацієнтам з високим ризиком гострої ФП.
  - Якщо внутрішньосерцевий тромб не виявлено за допомогою ТЕЕ, кардіоверсія може бути виконана відразу.
    - Після кардіоверсії антикоагулянтна терапія триває щонайменше 4 тижні або постійно залежить від інших факторів схильності пацієнта до тромбів.
- Перевагою ТЕЕ-керованої кардіоверсії є швидке поліпшення симптомів. Більш того, це може збільшити шанси на успішну кардіоверсію, оскільки терапевтична затримка скорочується.

# Настанова 00216.

## Вірусний гепатит. Вибрані положення

- Найкращим способом запобігти гепатитам А та Е є дотримання правил гігієни, пов'язаних з їжею та питною водою, особливо у країнах високого ризику.
- Уникнути гепатитів В і С можна завдяки належній увазі при виконанні роботи високого ризику та у сексуальній поведінці. Єдиним найважливішим фактором ризику розвитку гепатиту С є внутрішньовенне введення наркотиків.
- Перед поїздкою до країн з високим ступенем ризику гепатиту А показане проведення профілактики шляхом вакцинації.
- Вакцинація проти гепатиту В показана при роботі з високим ступенем ризику і для груп ризику.

**Коментар експерта.** Вакцинація проти гепатиту В входить до Національного календаря профілактичних щеплень

(**Н.В.:** Рекомендації щодо вакцинації у цій статті базуються на фінських настановах.)

### Основні правила діагностики

- Нещодавнє інфікування гепатитами А, В або Е виявляється наступними тестами: ІgM-антитіла до вірусу гепатиту А (анти-ВГА ІgM), поверхневий антиген гепатиту В (НВsAg), ІgM-антитіла до core-антигену гепатиту В (анти-НВс ІgM) та ІgM-антитіла до вірусу гепатиту Е (анти-ВГЕ ІgM).
- За допомогою серології неможливо відрізнити нещодавнє інфікування гепатитом С від старого. Активний гепатит С може бути виявлений шляхом тестування на нуклеїнову кислоту ВГС (якісний або кількісний метод) додатково до визначення антитіл до вірусу гепатиту С.
- Якщо клінічно легкий гепатит пов'язаний з ознаками, що свідчать про мононуклеоз (гарячка, лімфаденопатія, спленомегалія, симптоми з боку верхніх дихальних шляхів) або очевидний холестаз (збільшення концентрації АФ і білірубину в плазмі крові), імовірний мононуклеоз можна виявити на ранній стадії швидким тестом, і якщо необхідно, можна визначити антитіла до вірусу Епштейна-Барр (ЕБВ) та цитомегаловірусу (ЦМВ).

### Гепатит А

#### Інкубаційний період

- 15–50 днів

#### Шлях інфікування

- Зазвичай фекально-оральний шлях, але також траплялися епідемії серед тих, хто вживав нелегальні внутрішньовенні наркотики.

#### Клінічна картина

- Гострий початок.
- Початковими симптомами є втрата апетиту і нудота.
- Гарячка.
- Жовтяниця.

#### Лабораторні тести

- Підвищені АЛТ та АСТ у плазмі крові.
- Точний діагноз можна встановити, визначивши анти-ВГА ІgM антитіла.
- ІgG або загальні антитіла можна визначити для оцінки необхідності профілактики. Позитивний результат тесту на ІgG або сумарні антитіла (і негативний результат на антитіла ІgM) свідчить про більш ранню інфекцію чи успішну вакцинацію ВГА, яка захищає від цього захворювання.

#### Профілактика

- Уникання потенційно інфікованих продуктів (особливо мідій та інших морепродуктів) під час подорожей у країнах з високим ступенем ризику
- Вакцинація проти гепатиту особливо показана тим, хто тривалий час перебуває або часто подорожує до країн з високим ступенем ризику. Ревакцинацію рекомендовано проводити через 6–12 місяців після першої дози. За сучасними даними не рекомендовано вводити наступні бустерні дози імунокомпроментованим особам після 2-дозної програми.
- Мандрівників слід вакцинувати щонайменше за 2 тижні до подорожі.
  - Для дітей віком старше 15 років та для дорослих, дві дози (HavrixR 1440 ELISA-Од/мл, 1 мл) вакцини вводять за схемою 0 та 6–12 місяців.

**Коментар експерта.** ХАВРИКС™ 1440 – торговельна назва вакцини для профілактики гепатиту А

- Дітям віком 1–15 років вводять половину дорослої дози (0,5 мл) також за схемою 0 і 6–12 місяців.
  - Дозування вакцини EраxalR однакове для дорослих та дітей віком понад 2 роки.

**Коментар експерта.** Вакцина для профілактики гепатиту А з торговельною назвою Епаксал® в Україні станом на 12.03.2019 не зареєстрована

- Комбінована вакцина проти гепатитів А та В
  - Вводиться три дози за схемою 0, 1 і 6 місяців.
  - Для дітей віком менше 16 років є окрема вакцина.

**Коментар експерта.** Комбінована вакцина проти гепатитів А та В в Україні станом на 12.03.2019 не зареєстрована

Вакцинація проти гепатиту А завжди рекомендується туристам, які мандрують у тропічні райони та по узбережжях Середземного моря, а саме африканському та Середньому Сходу. Щодо країн Балтії, Росії та країн Східної Європи, вакцинація рекомендована у випадку, коли очікуване перебування є тривалим або передбачені повторні відвідування цих країн.

#### Контагіозність

- Через тиждень після початку жовтяниці вірус більше не виділяється з калом.
- Не було виявлено статусу постійного носія.



**Перебіг захворювання та спостереження**

- Хвороба проходить самостійно, не існує специфічного лікування.
- Фульмінантний гепатит є рідкісним ускладненням інфекції і розвивається у 0,3 % тих, хто був інфікований.
- Тривала жовтяниця (холестатичний гепатит А) може ускладнювати захворювання у дорослих.
- Позапечінкові симптоми включають артрит, васкуліт і криоглобулінемію.
- Тяжкість ушкодження печінки оцінюється шляхом визначення концентрації альбуміну плазми і протромбінового часу. Захворювання легке, якщо протромбіновий час не нижче ніж 0,40 і концентрація альбуміну плазми не нижча, ніж 30 г/л.
- Концентрацію АЛТ у плазмі слід контролювати щотижня, доки вона не почне знижуватись.

**Гепатит В****Інкубаційний період**

- 1–6 місяців

**Шлях інфікування**

- Парентеральний (шприци, які використовують при внутрішньовенному введенні наркотиків, препарати крові).
- Сексуальний контакт.
- Перинатальна передача.

**Клінічна картина**

- Подібна до гепатиту А, але початок повільніший.
- Приблизно в 1 % інфікованих розвивається фульмінантний гепатит, що пов'язаний з 80 % рівнем летальності, якщо не провести трансплантацію печінки.
- Суглобові симптоми у 10–20 % пацієнтів.
- Шкірні симптоми.
- Концентрація печінкових амінотрансфераз підвищується повільніше, ніж при гепатиті А.

**Лабораторна діагностика**

- Підвищені АЛТ та АСТ плазми.
- Специфічна діагностика полягає у визначенні сироваткових HBsAg і анти-HBc IgM.
- Для оцінки інфікування первинним дослідженням є визначення е-антигену гепатиту В (HBeAg). Якщо результат позитивний, ймовірно у пацієнта активний гепатит і хвороба є висококонтагіозною, оскільки вірус активно реплікується. Найточніша оцінка вірусемії досягається шляхом кількісного визначення ВГВ-ДНК. Цей метод слід застосовувати зокрема у випадку, якщо підозрюється HBeAg-негативна форма хронічної ВГВ інфекції.

- Див. таблицю Т1.

**Профілактика**

- Уникнення дій з високим ступенем ризику (незахищений секс з потенційним носієм вірусу, використання забруднених голок для ін'єкцій).
- Уникнення контакту з кров'ю у роботі, яка передбачає контакт з людською кров'ю.

**Вакцинація груп ризику**

- Цільові групи (базуються на фінських національних рекомендаціях; додаткові цільові групи розглядаються).
  - Новонароджені, чії батьки є HBsAg позитивними.

Якщо мати є носієм, до першої вакцинації дитині також слід ввести дозу імуноглобуліну проти гепатиту В (125 МО).

**Коментар експерта.** Імуноглобулін проти гепатиту В в Україні станом на 12.03.2019 не зареєстрований.

Особи, які живуть з носіями HBsAg або з пацієнтами з гострим гепатитом В.

- Сексуальні партнери носіїв HBsAg та сексуальні партнери пацієнтів з гострим гепатитом В.
- Люди з порушенням гемостазу, які потребують постійного лікування препаратами крові.
- Особи, які зловживають внутрішньовенними наркотиками, їхні сексуальні партнери та інші люди, які проживають в спільному помешканні. Особливо важливо вакцинувати новонароджених дітей, матері яких вводять наркотики внутрішньовенно.
- Особи, які займаються проституцією.
- Після пошкоджень від уколу голкою та контакту з кров'ю, коли згідно з оцінкою ризику, необхідне проведення профілактики, і цей випадок не можна віднести до професійних хвороб.
- Працівники охорони здоров'я, які планують працювати в ендемічних зонах.

Вакцинація проти гепатиту В також може розглядатися в окремих випадках для осіб, які через свою роботу мають підвищений ризик контакту з кров'ю. Вакцинація може також розглядатися для тих, хто доглядає за такою особою. Наприклад:

- Акушерки, хірурги-стоматологи та певний персонал лабораторій.
- Персонал, який працює у відділенні діалізу та лікує пацієнта, який є носієм HBsAg. Інші пацієнти в цьому відділенні.
- Персонал центру догляду за дітьми, який опікується дитиною, яка є носієм HBsAg. Інші діти в цьому центрі.
- Будь-хто залучений у догляд за наркозалежними, які вводять наркотики внутрішньовенно.

Таблиця Т1. Інтерпретація серологічного дослідження гепатиту В

	HBsAg	αHBs	αHBc	αHBcIgM	HBeAg	αHBe
Не інфікований	–	–	–			
Вакцинований	–	+	–			
Вроджений імунітет	–	+ <sup>1)</sup>	+			–
<b>ГОСТРА ІНФЕКЦІЯ</b>						
Рання	+ <sup>2)</sup>	–	–	–	+/-	
Пізня	+	–	+	+++	+	
<b>НОСІЙ</b>						
Заразний	+	–	+	+/- <sup>3)</sup>	+ <sup>4)</sup>	
Менш заразний	+	–	+	–	–	+

1. Негативний приблизно у 10–15 % осіб, у яких є інфекція в анамнезі. У таких випадках, анти-HBc – це єдиний маркер перенесеної інфекції.

2. Перший аналіз, який стає позитивним (навіть до появи клінічних симптомів).

3. Анти-HBc-IgM може стати позитивним при загостренні хронічної інфекції.

4. Активний гепатит є вірогідним і захворювання легко передається, оскільки вірус активно реплікує. Найточнішою оцінкою вірусемії є кількісне визначення ВГВ-ДНК.

**Введення вакцини**

- Вакцина проти гепатиту В 1,0 мл в/м (0,5 мл для дітей).
- Дозу повторюють через 1 і 6 місяців. Після успішної первинної вакцинації ревакцинація зазвичай не потрібна.

Приблизно в 10 % вакцинованих не розвивається достатній імунітет. Якщо ризик контакту з вірусом є високим та тривалим, наявність імунітету слід підтверджувати серологічно приблизно через 2 місяці після третьої ін'єкції.

Якщо немає відповіді з боку антитіл, дають три додаткові дози з інтервалом у два місяці, а наявність імунітету підтверджується серологічно приблизно через 2 місяці після третьої ін'єкції. Якщо все ще немає відповіді антитіл, ризик контакту слід знизити, наприклад, змінивши місце роботи.

**Імунопрофілактика після контакту з вірусом**

- Імуноглобулін проти гепатиту В (НерВQuinR) слід вводити новонародженим дітям HBsAg позитивних матерів (+ вакцинація проти гепатиту В).

**Дії після контакту з інфікованою кров'ю**

- Для детальної інструкції див. статтю 00046 «Контакт з кров'ю та іншими біологічними рідинами пацієнта при виконанні професійних обов'язків»

**Контагіозність**

- Більшість пацієнтів з гепатитом В одужують; проте невелика частина (<5 %) дорослих пацієнтів залишаються носіями вірусу (у країнах Північної Європи).
- Визначення HBeAg та ДНК ВГВ допомагає оцінити інфекційність у HBsAg-позитивних пацієнтів.

**Перебіг гострого захворювання та спостереження**

- Більше 95–99 % дорослих пацієнтів з гострим гепатитом В спонтанно одужують і стають анти-HBs-позитивними. Спостереження в лікарні необхідне для пацієнтів, у яких є симптоми, жовтяниця або якщо виявлено порушення функції печінки.
- У активній стадії захворювання контролюється АЛТ плазми, протромбіновий час і, за необхідності, концентрації преальбуміну та білірубіну щодня або щотижня, залежно від тяжкості випадку, доки вони не нормалізуються.
- HBsAg слід визначити через 3 місяці після початку захворювання.

**Хронічна стадія захворювання**

- Якщо аналіз HBsAg залишається позитивним через 6 місяців після початку захворювання, пацієнт, ймовірно, став носієм гепатиту В.

Статус носія підтверджується позитивним результатом аналізу на HBsAg через 12 місяців.

- При хронічному гепатиті В зростає ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Ризик корелює з рівнем ДНК ВГВ та розвитком цирозу.

**Гепатит С**

- Найпоширеніший тип гепатиту в багатьох країнах
- Існує більше 500 мільйонів носіїв гепатиту С.
- Поширений серед наркозалежних, які вводять наркотики внутрішньовенно.

**Інкубаційний період**

- 20–120 днів.

**Шлях інфікування**

Парентеральний, як і при гепатиті В, але інфекційність значно нижча. Джерелом вірусу може служити внутрішньовенне введення наркотиків, татування, переливання крові і незахищений секс з гепатит С-позитивним партнером. Однак, шанс інфікуватися вірусом через незахищений секс є відносно низьким та у довготривалих стосунках захищений секс не вважається абсолютно необхідним.

- Існують пацієнти, які хворіють гепатитом С, яким ніколи не проводилося переливання крові, і які не належать до жодної з груп ризику.

**Клінічна картина**

- Клінічні прояви зазвичай легкі. Лише близько в 10–15 % інфікованих людей розвивається жовтяниця; порівняно з 50 % тих, хто заражається гепатитом В. Деякі пацієнти залишаються безсимптомними.

У хворих на хронічний гепатит С були зареєстровані позапечінкові прояви, такі як криоглобулінемія, гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, синдром Шегрена та пізня шкірна порфірія.

**Лабораторна діагностика**

- Коливання концентрацій печінкових трансаміназ (АЛТ) часто є єдиним проявом гепатиту С. Рівні АЛТ періодично можуть нормалізовуватись.
- Концентрації АЛТ та АСТ плазми рідко перевищують 800 О/л.
- Точний діагноз отримують шляхом визначення антитіл проти гепатиту С і РНК (ВГС-РНК).
  - Антитіла можна виявити через 10 тижнів після контакту.
  - ВГС-РНК зазвичай позитивна на початку симптомів.

**Контагіозність**

- Більшість пацієнтів, у яких є антитіла, також є носіями вірусу і можуть поширювати інфекцію.

**Перебіг захворювання і спостереження**

- Алкоголь підвищує ризик розвитку цирозу печінки у пацієнтів з гепатитом С.
- Гостра фаза, зазвичай, перебігає легше, ніж при гепатиті В, але захворювання частіше стає хронічним в асимптоматичних пацієнтів (у 85–90 % пацієнтів).
- Оцінка концентрацій трансаміназ не є інформативною, оскільки в гострій фазі вони мають тенденцію змінюватись. Важливим є моніторинг, якщо очікується консультація фахівця.
- У більшості носіїв розвивається хронічний гепатит, а приблизно у 10% – цироз впродовж 20 років. Щороку приблизно у 1% пацієнтів з цирозом розвивається гепатома, в середньому через 28 років після інфікування.

**Дельта збудник (гепатит D)**

- Виникає як суперінфекція, асоційована з гепатитом В.
- Спричинена вірусом-сателітом, який може уражати тільки HBsAg позитивну особу (можна набути обидва віруси при одному контакті).
- Зазвичай у наркозалежних, які вводять наркотики внутрішньовенно, та в носіїв гепатиту В.

- Перебіг захворювання може бути блискавичним.
- Точний діагноз можна отримати, визначивши сироваткові антитіла проти ВГД і за необхідності ВГД-РНК.
- Були спроби лікування інтерфероном альфа.

## Гепатит Е

- Відомі чотири генотипи вірусу гепатиту Е. Господарем генотипів 1 і 2 є людина. Генотипи 3 і 4 є зоонозами та їх господарями є свині.
- Так звана епідемічна форма (генотипи 1 і 2) – це захворювання, яке нагадує гепатит А, що виникає насамперед у Південній та Центральній Азії, Китаї та Африці на південь від Сахари. Здебільшого інфекція передається через контаміновану питну воду.
- Генотип 3 існує по всьому світу включно з індустріалізованими країнами. Генотипи 3 і 4 викликають хронічні інфекції в імуносупресивних пацієнтів. Зазвичай, інфікування відбувається через заражені продукти харчування, а також можливе інфікування через препарати крові.
- Точний діагноз можна встановити, визначивши антитіла IgG та IgM сироватки до вірусу гепатиту Е (анти-ВГЕ IgG і анти-ВГЕ IgM). За необхідності також визначають ВГЕ-РНК.
- Гепатит Е слід запідозрити у пацієнтів, які нещодавно повернулися з Далекого Сходу та мали слабовиражений гепатит, а також в імуносупресивних пацієнтів, у яких було необґрунтоване збільшення концентрації печінкових ферментів, але антитіл проти ВГА не виявлено.
- Впродовж вагітності гепатит Е може бути особливо блискавичним, внаслідок чого материнська смертність становить до 20 %.
- Спеціального лікування гострого гепатиту Е (генотипи 1 і 2) немає. Рибавірин застосовується для лікування хронічної інфекції, викликаної генотипами 3 та 4. Симптоматичне лікування та спостереження проводяться як і при гепатиті А.

## Інші форми вірусних гепатитів

- Деякі випадки гепатитів залишаються без встановленого етіологічного діагнозу. Можливо тому, що існують інші віруси гепатиту, крім описаних вище.

- У 90 % пацієнтів з мононуклеозом, індукованим вірусом Епштейна-Барр або цитомегаловірусом, розвивається гепатит. Захворювання зазвичай перебігає легко і лише приблизно у 5 % пацієнтів розвивається жовтяниця.

## Лікування гепатиту та показання до втручання спеціаліста

### Гострий гепатит

- Важкість оцінюється з допомогою визначення альбуміну плазми і протромбінового часу. Хвороба вважається легкою, якщо протромбіновий час більше 40 %, а сироватковий альбумін понад 30 г/л.
- Свербіж можна лікувати антигістамінними препаратами або холестираміном (4 г/добу).
- Слід уникати всіх ліків, що метаболізуються в печінці.
- Дієта повинна містити багато калорій та вуглеводів.

### Гострий фульмінантний гепатит (А, В або С)

- Симптоми і ознаки.
  - Енцефалопатія.
  - Протромбіновий час <30 %, МНС >2,0.
  - Білірубін >300 мкмоль/л.
  - Гепаторенальний синдром.
  - Гіпоглікемія.
- Трансплантація печінки може бути життєво необхідною.
- Противірусне лікування є неефективним у гострій фазі.

### Хронічний гепатит В

- У HBeAg позитивних імуноактивних пацієнтів (концентрація АЛТ збільшена, ДНК ВГВ > 2 000 МО/мл) може бути використаний пегільований інтерферон альфа протягом 48 місяців. Лікування забезпечує сероконверсію HBeAg приблизно в третини пацієнтів.
- Пероральний тенофовір або ентекавір можна застосовувати у пацієнтів, які не відповідають на лікування інтерфероном або як препарати першої лінії. Лікування може тривати навіть протягом років, під контролем рівня ДНК HBV.

**Таблиця Т2.** Показання до лікування, медикаментозне лікування та реакція на лікування при захворюванні з позитивним та негативним HBeAg

Тип	АЛТ	ДНК ВГВ (МО/мл)	Біопсія печінки	Рекомендації щодо лікування	Відповідь на лікування
HBeAg позитивний	≥ 2 × норма неодноразово	≥ 20 000	Не обов'язково	Пегільований інтерферон альфа-2а впродовж 48 тижнів	Сероконверсія HBeAg і HBeAg • нормальна ВГВ-ДНК
	1–2 × норми	≥ 20 000	Обов'язково для пацієнтів старше 40 років	Лікування тільки при запаленні (G1-2) або фіброзі (F ≥ 2): пегільований інтерферон альфа-2а впродовж 48 тижнів або тенофовір/ ентекавір	
HBeAg негативний	Нормальна	≤ 2 000	Не обов'язково	Контроль АЛТ з інтервалами у 3-6 місяців	–
	Нормальна	≥ 2 000	Обов'язково для пацієнтів старше 40 років	Лікування тільки при запаленні (G1-2) або фіброзі (F ≥ 2): тенофовір/ентекавір	• Сероконверсія HBeAg і HBeAg • ВГВ-ДНК нормальна
	1–2 × норми	2 000–20 000	Обов'язкові	Лікування тільки при запаленні (G1-2) або фіброзі (F ≥ 2): тенофовір	
	> 2 × норми	≥ 20 000	Не обов'язково	Тенофовір/ентекавір	

### Хронічний гепатит С

АЛТ плазми залишається підвищеною 6 місяців після появи симптомів; проте нормальний рівень АЛТ не виключає можливості хронічного гепатиту.

- Інформація про генотип вірусу є важливим орієнтиром для прийняття рішень щодо лікування.
- Показанням для консультації стосовно лікування є ВГС-РНК позитивний гепатит (позитивний якісний аналіз на РНК гепатиту С), якщо пацієнт не має протипоказань до лікування (див. нижче).
- Біопсія печінки призначена для визначення ступеня пошкодження печінки та оцінки невідкладності лікування.
- З 2014 року для лікування гепатиту С було введено 9 нових специфічних протівірусних пероральних препаратів другого покоління. Використовуючи різні комбінації цих препаратів, можна досягнути 90–100 % відповіді на лікування, незалежно від генотипу або рівня пошкодження печінки. Однак, проблемою цих препаратів є дуже висока ціна, тому їх використання спрямоване, перш за все, на тих, хто найбільше їх потребує, тобто пацієнтів з очевидним пошкодженням печінки, викликаним гепатитом С (METAVIR F2–4). Якщо немає протипоказань, лікування починають з комбінації пегільованого інтерферону альфа та рибавіріну.

- Якщо лабораторні висновки негативні через 4 тижні після початку терапії (так звана швидка вірусологічна відповідь, ШВВ), лікування продовжують з комбінацією пегільованого інтерферону альфа та рибавіріну, що дає 80–95 % відповіді на лікування залежно від генотипу. Однак, якщо ШВВ не досягнуто, продовжується лікування комбінацією ліків, специфічних для вірусу.
- Протипоказанням до комбінації пегільованого інтерферону альфа та рибавіріну є декомпенсований цироз печінки, важка дисфункція печінки, цитопенія, стан імуносупресії, ВІЛ-позитивність, вживання наркотиків або надмірної кількості алкоголю, важка депресія, аутоімунні захворювання, важкі генералізовані захворювання та вагітність.
- Нові специфічні протівірусні препарати дуже добре переносяться, а побічних ефектів мало.
- Якщо немає протипоказань, при тяжкому цирозі можна розглянути необхідність трансплантації печінки.

### Працездатність

- Листок непрацездатності видається у гострій фазі відповідно до звичайних правил, тобто пацієнт може повернутися до роботи, як тільки його загальний стан дозволить це зробити.
- Хронічне носійство не повинно перешкоджати особі працювати.

Передплати і ти через каталог видань України  
журнали видавництва ТОВ «Медікс Груп»

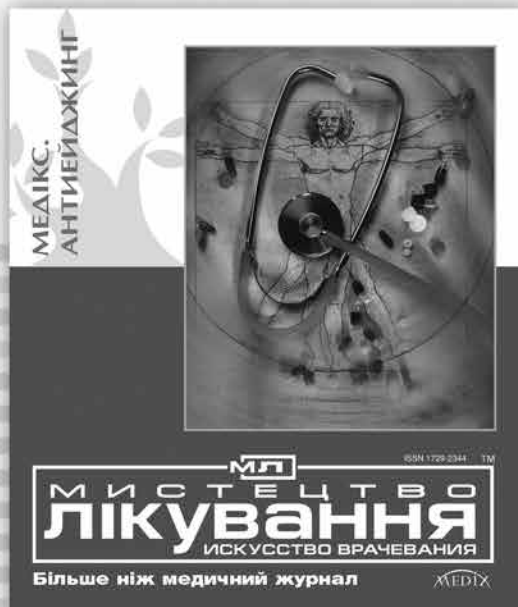
**100%**  
гарантія  
передплати  
та  
ЕКОНОМІЯ ВАШОГО ЧАСУ

Ліки  
УКРАЇНИ



• Періодичні доповіді медичників  
• Спеціалізовані огляди  
• Аналіз, стаття, повідомлення  
• Клінічні дослідження  
• Особливі спостереження

MEDIX



МЛ  
МИСТЕЦТВО  
ЛІКУВАННЯ  
ИСКУССТВО ВРАЧЕВАНИЯ

Більше ніж медичний журнал

MEDIX

Шукайте в Каталозі  
видань України:  
30-й тематичний  
показчик  
Охорона здоров'я.  
Медицина

Зазначте в купоні ваші дані для передплати



Мистецтво лікування 08651  
Ліки України 40543  
[www.health-medix.com](http://www.health-medix.com)

Державний комітет зв'язку та інформації України ф. СП-1 ✂

ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

ПВ	місце	літер.	На газету	<input type="text"/>
----	-------	--------	-----------	----------------------

**журнал**

найменування видання \_\_\_\_\_

Вартість	передплата	_____ грн. _____ коп.	Кількість комплектів
	переадресування		

На 20\_\_ рік по місяцях

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

поштовий індекс \_\_\_\_\_ місто \_\_\_\_\_

код вулиці \_\_\_\_\_ село \_\_\_\_\_

буд.	корп.	кв.
------	-------	-----

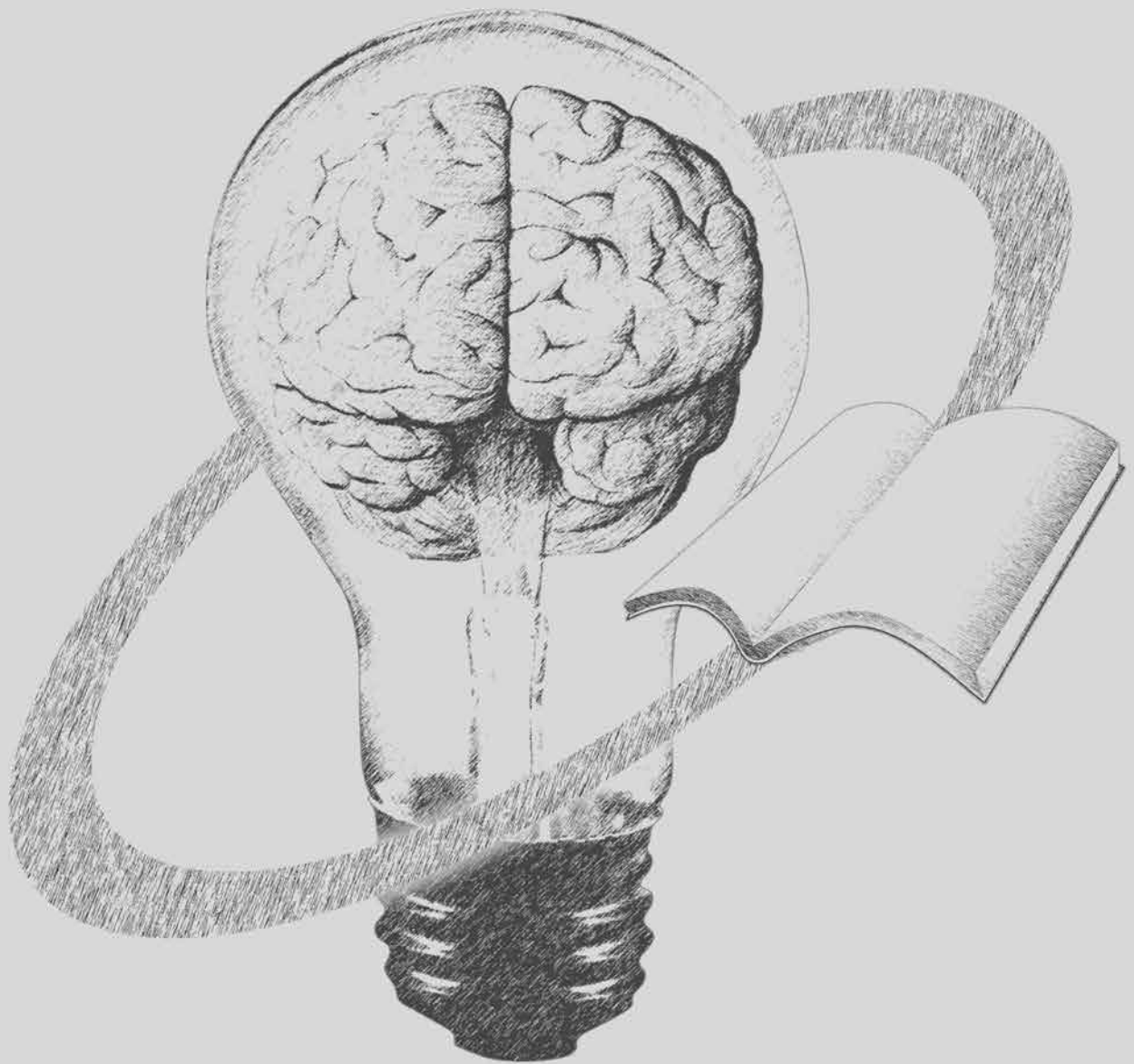
район \_\_\_\_\_

вулиця \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ прізвище, ініціали

✂

Виріжте купон і зверніться у відділення «Укрпошти»



Лекції, огляди

УДК 616.12-008.331

О. О. ТОРБАС

/ДУ «ННЦ Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна/

## Антигіпертензивна терапія індапамідом у коморбідних пацієнтів: безпечність, ефективність, нейтральність

### Резюме

У статті висвітлена проблема АГ, яка потребує комплексного підходу, що включає профілактику, діагностику та лікування. Перераховані фактори ризику АГ, оприлюднені в настановах Європейського товариства гіпертензії.

Індапамід, якому присвячено дослідження, має не лише високу антигіпертензивну ефективність, а й нейтральний метаболічний вплив та органопротекторні властивості. Він впливає на ендотеліальну дисфункцію, зменшує жорсткість крупних артерій, гіпертрофію лівого шлуночка, мікросальбумінурію, є метаболічно нейтральним. Це робить його застосування ефективним і економічно вигідним.

**Ключові слова:** індапамід, діуретики, артеріальна гіпертензія, лікування

На сьогоднішній день проблема артеріальної гіпертензії (АГ) є серйозним викликом для системи охорони здоров'я, як в Україні, так як і в багатьох інших країнах. АГ є однією з найпоширеніших хронічних захворювань серцево-судинної системи та фактором ризику розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність тощо.

Україна, подібно до інших країн світу, стикається зі зростанням захворюваності на АГ через різноманітні фактори, такі як збільшення середнього віку населення, зміни в способі життя, включаючи незбалансоване харчування, недостатню фізичну активність, стрес та інші. Також має значення вплив збільшення у вільному продажі кількості продуктів із високим вмістом кухонної солі, що може спричинити підвищення рівня артеріального тиску (АТ). Але тепер до всіх перерахованих проблем, на жаль, додався новий негативний фактор – стрес, асоційований із широкомасштабним вторгненням. Цей стрес впливає на усі групи населення – на вимушено переміщених осіб, яким довелося покинути свої домівки і шукати безпечного прихистку, на захисників, які вже понад два роки боронять нашу державу на фронті, а також на усіх цивільних осіб, що залишилися в Україні і страждають від наслідків ракетних обстрілів та бойових дій. Дуже шкода, але таким важливим чинником на сьогодні ми не можемо нехтувати, адже стрес є не лише фактором ризику АГ, а й ряду інших захворювань – ожиріння, цукрового діабету, розладів нервової системи, системи травлення та багатьох інших. Саме тому сьогодні пацієнти із АГ вже мають цілу низку додаткових факторів ризику і коморбідних станів, які ми також мусимо враховувати при виборі антигіпертензивної терапії.

Проблема АГ потребує комплексного підходу, що включає профілактику, діагностику та лікування. До заходів профілактики належать популяризація і ведення здорового та активного способу життя, зменшення споживання шкідливих продуктів тощо.

Важливо також забезпечити доступність та якість медичної допомоги для пацієнтів із АГ, включаючи доступність антигіпертензивних препаратів. На сьогодні на ринку України є безліч сучасних препаратів антигіпертензивної терапії, однак лише деякі з них забезпечують потужну антигіпертензивну дію в поєднанні з нейтральним ефектом стосовно інших факторів ризику пацієнта. Про один із таких препаратів, а саме індапамід, йтиметься далі.

### Артеріальна гіпертензія та коморбідні стани

До найпоширеніших супутніх (або коморбідних) станів, які часто спостерігаються у пацієнтів з АГ, належать цукровий діабет (ЦД), ожиріння, дисліпідемія тощо. Всіх їх об'єднує один підхід – необхідність профілактики шляхом раннього виявлення осіб групи ризику, а також необхідність одразу рекомендувати модифікацію способу життя та призначати найефективніші препарати. В плані запобігання прогресуванню цих важливих ускладнень найоптимальнішою тактикою буде робота із пацієнтами та здоровими особами групи ризику, особливо з підлітками. Наприклад, доцільно влаштовувати «Дні здоров'я» на робочих місцях чи в навчальних закладах, проводити моніторинг та взаємодіяти із галуззю харчування, вводити регуляторні норми для працівників галузі, які покликані регулювати вміст кухонної солі, цукру та насичених жирів у продуктах харчування, правильно мотивувати пацієнтів (унікати осуду чи присоромлення), зменшувати вираженість фонового стресу (розвивати обізнаність про ментальне здоров'я та популяризувати професійну психологічну допомогу).

Скринінг на ймовірність ЦД і метаболічного синдрому потрібно проводити усім без винятку пацієнтам із АГ. Відповідно до діючих на сьогодні європейських настанов із ведення пацієнтів із ЦД [1], оптимальний діагностичний протокол передбачає

визначення рівня глюкози крові натще або глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), для діагностики порушення толерантності до вуглеводів слід використовувати оральний глюкозотолерантний тест. Пацієнтам із доведеними серцево-судинними захворюваннями слід проводити скринінг на ЦД за допомогою визначення рівня глюкози крові натще або HbA1c, якщо результати цих досліджень не інформативні – виконати глюкозотолерантний тест. Це важливо, тому що пацієнт із ЦД завжди буде пацієнтом групи високого або дуже високого ризику. Окрім того, порушення толерантності до вуглеводів та метаболічний синдром також можуть призвести до збільшення ризику серцево-судинних ускладнень. Такі пацієнти потребують більш пильної уваги та вибору препаратів, які покращують метаболічний профіль і можуть знижувати додатковий ризик. Таких препаратів у кардіологічній практиці є небагато, в групі діуретиків – ще менше, адже при тривалому прийомі виявляється їх негативний вплив на обмін глюкози та пуринів, що згодом призведе до віддалених небажаних метаболічних порушень. Тому в таких випадках можна обрати препарат індапамід, що має низку переваг, про які йтиметься далі.

Нещодавно було оприлюднено оновлені настанови Європейського товариства гіпертензії, які значно розширили перелік факторів ризику [2]. Відповідно до оновленого документу, до них належать параметри для стратифікації ризику, який включено в SCORE2 та SCORE2-OP: стать (чоловіки > жінки), вік, рівень САТ, куріння – зараз або в анамнезі, холестерин не ліпопротеїдів високої щільності. Встановлені та запропоновані нові фактори ризику: наявність АГ в анамнезі в батьків, злаякісна гіпертензія в особистому анамнезі, сімейна історія передчасних серцево-судинних захворювань (чоловіки віком <55 років; жінки віком <65 років), частота серцевих скорочень (значення у спокої >80 уд/хв), низька вага при народженні, малорухливий спосіб життя, надмірна вага або ожиріння, цукровий діабет (ЦД), підвищений рівень сечової кислоти, несприятливі наслідки вагітності (повторна втрата вагітності, передчасні пологи, гіпертонічні розлади, гестаційний діабет), рання менопауза, слабкість, психосоціальні та соціально-економічні фактори, міграція, вплив забруднення повітря або шуму на навколишнє середовище. На жаль, в Україні вплив останніх трьох факторів є надзвичайно відчутним у період повномасштабного вторгнення, що означає різке підвищення загального і серцево-судинного ризику в наших пацієнтів. З урахуванням цього ми змушені сьогодні до більшості пацієнтів ставитися з особливою увагою та обирати найоптимальніші препарати з найкращим метаболічним профілем. Про один із таких засобів, а саме – індапамід, йтиметься далі.

## Індапамід: механізм дії та ефективність

Індапамід – антигіпертензивний діуретик, який використовується в дозі 2,5 мг/добу як монопрепарат першої лінії при есенціальній АГ, або у вигляді комбінацій з іншими препаратами першого ряду. Індапамід ефективно контролює рівень АТ у приблизно 65 % пацієнтів із легкою та помірною АГ [3]. Тривалість

антигіпертензивного ефекту цього препарату складається з клінічно значимого зниження рівня АТ після першого тижня лікування та подальшого зниження, яке зберігається та накопичується протягом тривалого часу. Якщо поглянути з точки зору тривалого лікування АГ, така тривалість антигіпертензивного ефекту індапаміду є перевагою перед іншими діуретиками, особливо тіазидними, які менш інтенсивно знижують рівень АТ протягом першого тижня лікування, а потім поступово втрачають вираження свого антигіпертензивного ефекту. Індапамід не збільшував виведення калію і магнію при одноразовому прийомі здоровим добровольцям [4]. Це відрізняє його від більшості інших діуретиків, адже вони збільшують виведення магнію нирками. Оскільки виснаження концентрації магнію, спровоковане діуретиками, ймовірно, є основним фактором розвитку раптової серцевої смерті у пацієнтів, індапамід слід розглядати як один із найкращих препаратів.

Індапамід є сульфонамідним діуретиком, який має лише помірну натрійуретичну дію в терапевтичних дозах [5]. У здорових добровольців значне збільшення екскреції натрію з сечею відбувалося у відповідь на прийом 2,5 мг індапаміду (у його формі негайного вивільнення), тоді як хронічне лікування пацієнтів з АГ із застосуванням 2,5 мг індапаміду один раз на день не спричинило істотного впливу на концентрацію натрію [6]. Індапамід є м'яким діуретиком, що не призводить до значних зрушень електролітного балансу, однак здатен запобігти надмірній затримці рідини.

Експериментальні дані свідчать про те, що індапамід має вазодилатаційні властивості, що, ймовірно, пояснює його антигіпертензивний ефект, що також було продемонстровано в численних дослідженнях [7]. Було доведено, що індапамід коригує аномально високу реактивність норадреналіну в пацієнтів із есенціальною АГ і знижує периферичний опір судин. Індапамід є високоліпофільною молекулою, що обумовлює його тривалий накопичувальний ефект. Такі властивості індапаміду можна певною мірою порівняти із групою антагоністів кальцію.

Усі вищеперераховані властивості зробили препарат досить цікавим з погляду додаткових органопротекторних якостей. Препарат добре відомий і вивчався у багатьох дослідженнях, у яких було доведено не лише його високу антигіпертензивну ефективність, а й нейтральний метаболічний вплив.

### 1. Ендотеліальна дисфункція

Ендотеліальна дисфункція є незалежним предиктором серцево-судинних подій. Наявність ендотеліозалежної вазодилатації у пацієнтів із АГ у дослідженні продемонструвало високу ефективність комбінацій з індапамідом як у плані зниження рівня АТ, так і для покращення ендотеліальної функції [8]. Причому було доведено, що антигіпертензивна ефективність та покращення функції ендотелію – це не залежні один від одного ефекти терапії з індапамідом.

### 2. Жорсткість крупних артерій

Жорсткість крупних артерій, яку вимірюють за допомогою визначення швидкості пульсової хвилі в аорті (ШПХ), є сильним незалежним предиктором серцево-судинного ризику. Зростання ШПХ значною мірою залежить від жорсткості пери-



феричних судин, що призводить до підвищення центрального систолічного та пульсового АТ. У дослідженні терапії з індапамідом виявилось, що ШПХ знизилася в однаковій мірі в обох групах, однак рівень центрального АТ виявився достовірно нижчим у групі комбінації індапаміду [9]. Цю різницю пояснили значним зниженням відбиття хвилі тиску в цій групі.

### 3. Гіпертрофія лівого шлуночка

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) – відомий незалежний фактор серцево-судинного ризику, який можна контролювати за допомогою антигіпертензивної терапії, тим самим покращуючи серцево-судинні результати, однак не всі препарати першої лінії однаково ефективно впливають на ГЛШ. У трьох дослідженнях оцінили ефективність індапаміду, окремо або в комбінації, щодо покращення регресії індексу маси лівого шлуночка (ІМЛШ).

У дослідженні LIFE визначали ефективність лікування індапамідом у порівнянні з інгібітором АПФ еналаприлом [10]. У групі індапаміду відбулося достовірне зниження ІМЛШ, тоді як еналаприл не приводив до регресу ГЛШ. У дослідженні PICHEL було виявлено, що ІМЛШ зменшився достовірно більше на фоні терапії комбінацією з індапамідом, ніж на фоні терапії еналаприлом [11]. Ці зміни супроводжувалися значним зменшенням внутрішнього діаметра лівого шлуночка та товщини задньої стінки і міжшлуночкової перегородки. У дослідженні REASON було показано, що у пацієнтів, рандомізованих у групу терапії з індапамідом, відбувся достовірно більший регрес ІМЛШ, ніж у групі атенололу [12].

### 4. Мікроальбумінурія

Наявність мікроальбумінурії є незалежним предиктором розвитку явної протеїнурії у пацієнтів з есенціальною АГ, а також у пацієнтів з ЦД. Вважається, що мікроальбумінурія відображає ступінь ендотеліальної дисфункції, а тому може бути самостійним маркером високого серцево-судинного ризику. У дослідженні NESTOR пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу та персистентною мікроальбумінурією було поділено на групи терапії індапамідом або еналаприлом [13]. Зниження АТ виявилось однаковим в обох групах лікування. Лікування на основі індапаміду та еналаприлу також мало еквівалентний вплив на мікроальбумінурію, що привело до значимого зниження співвідношення альбумін-креатинін у сечі на 35 % та 39 % відповідно. У дослідженні PREMIER зниження АТ виявилось достовірно більшим у групі фіксованої терапії на основі індапаміду, ніж у групі еналаприлу [14]. Той факт, що індапамід залишається ефективним і може безпечно застосовуватися у пацієнтів із різним ступенем ниркової недостатності, є великою перевагою для коморбідних пацієнтів. Слід зазначити, що фармакокінетичні дослідження не показали значного накопичення індапаміду в пацієнтів із порушенням функції нирок.

### 5. Корисні ефекти антигіпертензивної терапії на основі індапаміду в дослідженнях захворюваності й смертності

Велика кількість рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували, що індапамід може бути ефективним у запобіганні серцево-судинним подіям. Індапамід був частиною схем лікування у трьох дослідженнях із важливими результатами: PROGRESS (запобігання повторному інсульту), ADVANCE

(пацієнти з АГ і ЦД) і HYVET (лікування АГ у дуже літніх пацієнтів) [15–17]. В усіх дослідженнях було продемонстровано переваги такої терапії у пацієнтів з АГ високого ризику – після перенесеного інсульту, за наявності ЦД або в осіб похилого віку. Також важливим було те, що лікування на основі індапаміду виявилось безпечним та ефективним для пацієнтів віком 80 років і старше. Ці спостереження було визнано надзвичайно важливими для практики, що вплинуло на ряд клінічних протоколів.

## Метаболічна нейтральність індапаміду

Раніше існували сумніви щодо негативного впливу діуретиків на метаболізм глюкози та ліпідів, що часто змушувало клініцистів відмовлятися від їх застосування. Тіазидні діуретики, залежно від дози, сприяють розвитку непереносимості вуглеводів і вперше виявленого ЦД, що частково може бути спричинено дефіцитом калію, викликаним препаратами. Також було показано, що тіазидні діуретики негативно впливають на ліпідний профіль крові, що проявляється підвищенням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів [18]. Індапамід, навпаки, в багатьох дослідженнях виявився метаболічно нейтральним і не впливав на рівень ліпідів у сироватці крові або глюкози. Такий ефект спостерігався як під час короткострокового, так і під час довготривалого лікування. Індапамід, як правило, добре переноситься, що також було продемонстровано у багатьох рандомізованих дослідженнях. Хороша переносимість індапаміду зберігається при його одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами першого ряду.

Усе це надало безсумнівну перевагу індапаміду перед гідрохлортіазидом, що також було продемонстровано за даними мета-аналізу George C Roush та співавторів [19]. Дослідницька група повідомила, що хоча доказова база прямого порівняння індапаміду та гідрохлортіазиду є невеликою, існує одне важливе дослідження, що продемонструвало збільшення кліренсу креатиніну на 28,5 % саме у групі терапії індапамідом, причому в групі терапії гідрохлортіазидом відбулося його достовірне зниження на 17,4 %, і це незважаючи на аналогічний вплив на зниження рівня АТ [20]. Ці результати підтвердили гіпотезу про те, що індапамід може мати нефропротекторний ефект, особливо в порівнянні з гідрохлортіазидом. Інше дослідження, хоча й не було прямим порівняльним, продемонструвало, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АГ легкого та середнього ступенів тяжкості терапія індапамідом не привела до змін у сироватці крові рівнів натрію, калію, хлору, сечової кислоти, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, азоту сечовини крові, креатиніну, ліпідів, глюкози в крові натще, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну та показників резистентності до інсуліну [21]. Здебільшого нейтральний вплив індапаміду на метаболічний профіль і був пов'язаний з цим покращенням функції нирок.

**Більше того, в іншому огляді було продемонстровано (табл. 1), що індапамід виявився найбільш безпечним та метаболічно нейтральним, порівняно з гідрохлортіазидом і хлорталідоном [22].**

**Таблиця 1.** Порівняння індапаміду, хлорталідону та гідрохлортіазиду

Лабораторні параметри	Гідрохлортіазид	Хлорталідон	Індапамід
Концентрація калію	Знижує ↓	Знижує ↓↓↓	Знижує ↓
Глюкоза сироватки	Підвищує ↑	Підвищує ↑	Не впливає
Ліпідний профіль	Підвищує ↑	↓↑	Не впливає
Рівень сечової кислоти сироватки	Підвищує ↑↑	Підвищує ↑	Підвищує ↑

Примітка: ↓, ↓↓, ↓↓↓ – вказує на інтенсивність реакції – «слабка», «помірна», «виражена».

Наведені порівняння продемонстрували, що антигіпертензивна ефективність індапаміду вища, ніж гідрохлортіазидів, причому терапія індапамідом має значно менше побічних ефектів. Перевага в антигіпертензивній дії індапаміду, порівняно з гідрохлортіазидом, ймовірно, була недооцінена через набагато більшу вагу загального ефекту від досліджень, у яких гідрохлортіазид застосовувався у вищих дозах, ніж індапамід. При цьому слід враховувати, що діуретичні та антигіпертензивні ефекти гідрохлортіазиду тривають менше, ніж 24 години, натомість тривалість антигіпертензивної дії індапаміду оцінюється як 24 години і більше. Це важливо, оскільки дозволяє контролювати рівень АТ вночі, що може зменшити серцево-судинні події більше, ніж зниження рівня АТ удень. Незважаючи на більшу антигіпертензивну дію індапамід не продемонстрував помітно більшого впливу на метаболічні побічні ефекти, на відміну від гідрохлортіазиду. Також, на відміну від гідрохлортіазиду, індапамід не впливав на ліпідний профіль. Відомо, що спочатку тіазидоподібні діуретики знижують АТ завдяки діуретичним ефектам, але зрештою їхні антигіпертензивні властивості виникають через зниження периферичного судинного опору через невідомі механізми. І навпаки, індапамід також діє через прямий вазодилатаційний ефект унаслідок інгібування активності вазопресорів і зниження внутрішнього потоку іонів кальцію в гладенькій мускулатурі судин. Відповідно до цього механізму, індапамід дозволяє знижувати АТ навіть при тяжкій нирковій недостатності, на відміну від гідрохлортіазиду. Отже, переведення пацієнта з гідрохлортіазиду на індапамід дозволить збільшити ефективність антигіпертензивної терапії, особливо у пацієнтів із більш низькими рівнями ШКФ.

## Обговорення та висновки

Клінічні випробування та реальний досвід використання індапаміду у пацієнтів з АГ та коморбідними станами довів його високу антигіпертензивну ефективність та безпеку. Його можна рекомендувати у складі комбінованої терапії широкому колу пацієнтів, незалежно від віку та наявності метаболічного синдрому, причому не турбуючись про можливу появу небажаних метаболічних наслідків. Більше того, у коморбідних пацієнтів застосування індапаміду дозволить додатково знизити серцево-судинний ризик за рахунок його доведених органопротекторних ефектів та вазодилатації, а також отримати додаткові переваги від цього м'якого діуретика.

Зараз в Україні наявний генеричний препарат високої якості Індап®, виробництва PRO.MED.CS Praha a.s., Чехія. Засіб чудово зарекомендував себе у кардіології, добре відомий серед клініцистів.

**Однією з головних особливостей цього препарату є те, що форма випуску цього індапаміду – це таблетка із позначками, яку можна ділити на чотири частини.**

Це дуже зручно для наших пацієнтів, оскільки препарат є потужним антигіпертензивним засобом, тому в деяких випадках нам потрібно робити крок назад у плані вибору дози засобу, і завдяки зручній формі випуску препарату ми маємо досить чутливий крок титрування.

**У підсумку можна сказати, що індапамід має гарну доказову базу своєї ефективності та метаболічної нейтральності у коморбідних пацієнтів із АГ, тому може застосовуватися у складі комбінованої терапії із іншими антигіпертензивними препаратами. Дані досліджень, а також накопичений досвід лікування індапамідом, дозволяють вважати таку терапію найоптимальнішою в плані покращення прогнозу в пацієнтів з АГ та додатковими факторами ризику.**

У подальшому було б цікаво отримати додаткові дані досліджень із вивчення впливу індапаміду на ефективність контролю АТ за наявності різних додаткових факторів ризику, зокрема на фоні стресу, міграції та забруднення зовнішнього середовища.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41(2). – P. 255–323.
- 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström [et al.] // J Hypertens. – 2023. – Vol. 41(12). – P. 1874–2071.
- Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide / J. J. DiNicolantonio, J. Bhutani, C. J. Lavie, J. H. O'Keefe // Future Cardiol. – 2015. – Vol. 11(2). – P. 203–217.
- Waeber B. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy / B. Waeber, C. Rotaru, F. Feihl // Expert Opin Pharmacother. – 2012. – Vol. 13(10). – P. 1515–1526.
- Acchiardo S. R. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics indapamide in renal impairment / S. R. Acchiardo, V. A. Skoutakis // Am Heart J. – 1983. – Vol. 106. – P. 237–244.
- Studies on the natriuretic effect and site of action of indapamide / G. Onesti, J. M. Pitone, D. L. Lowenthal [et al.] // Curr Med Res Opin. – 1977. – Vol. 5. – P. 1–83.
- Campbell D.B. The possible mode of action of indapamide: a review / D. B. Campbell // Curr Med Res Opin. – 1983. – Vol. 8 (Suppl 3). – P. 9–24.
- Fixed dose combination of perindopril and indapamide improves peripheral vascular function in essential hypertensive patients / L. Ghiadoni, A. Magagna, I. Kardasz [et al.] // Am J Hypertens. – 2009. – Vol. 22. – P. 506–512.
- Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol / R. G. Asmar, G. M. London, M. E. O'Rourke [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 922–926.
- Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study / P. Gosse, D. J. Sheridan, F. Zannad [et al.] // J Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1465–1475.
- Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study / B. Dahlöf, P. Gosse, P. Gueret [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 2063–2070.

Таблетки,  
які діляться



## Не впливає на метаболізм вуглеводів<sup>1</sup>

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Індап®. Р.П.№ UA/4237/02/03

Представництво "ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с." в Україні.  
Поштова адреса: вул. Межигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна  
тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39 office@promedcs.ua / www.promedcs.ua  
Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

PRO.MED.CS  
Praha a. s.

12. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study / N. de Luca, J. M. Mallion, M. F. O'Rourke [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. – P. 660–667.
13. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study / M. Marre, J. G. Puig, F. Kokot [et al.] // *J Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1613–1622.
14. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER / C. E. Mogensen, G. Viberti, S. Halimi [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1063–1071.
15. Group P. C. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack / P. C. Group // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
16. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
17. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.
18. Sica D. A. Diuretic-related side effects: development and treatment / D. A. Sica // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2004. – Vol. 6. – P. 532–540.
19. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects / G. C. Roush, M. E. Ernst, J. B. Kostis [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65(5). – P. 1041–1046.
20. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients / K. Jamerson, M. A. Weber, G. L. Bakris [et al.] // *NEJM.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.
21. Helgeland A. Treatment of mild hypertension. A five year controlled drug trial. The Oslo Study / A. Helgeland // *Am J. Med.* – 1980. – Vol. 69. – P. 725–732.
22. Burnier M. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? / M. Burnier, G. Bakris, B. Williams // *J. Hypertens.* – 2019. – Vol. 37 (8). – P. 1574–1586.

## Summary

### Antihypertensive therapy with indapamide in comorbid patients: safety, effectiveness, neutrality

O. O. Torbas

NNC «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M. D. Strazhesk»  
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The article highlights the problem of hypertension, which requires a comprehensive approach that includes prevention, diagnosis and treatment. The risk factors for hypertension published in the guidelines of the European Society of Hypertension are listed.

Indapamide, to which the study is devoted, has not only high antihypertensive efficiency, but also a neutral metabolic effect and organoprotective properties. It affects endothelial dysfunction, reduces stiffness of large arteries, left ventricular hypertrophy, microalbuminuria, and is metabolically neutral. This makes its use effective and economically beneficial.

**Key words:** indapamide, diuretics, arterial hypertension, treatment

УДК 616–074

О. М. БАРНА<sup>1</sup>, М. О. ОДИНЕЦЬ<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «ЦПМСД №1» Оболонського району, м. Київ, Україна

## Патофізіологічна корекція стресу в контексті серцево-судинного ризику

### Резюме

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед усіх причин смертності в усьому світі. Профілактика цих захворювань є однією з найважливіших задач сучасної медицини. В першу чергу необхідно впливати на модифіковані фактори ризику, а саме: вживання тютюну, неправильне харчування, низьку фізичну активність, надмірне споживання алкоголю, неконтрольований високий артеріальний тиск та гіперліпідемію. Одним із важливих додаткових факторів ризику є стрес, який викликає низьку зміну в організмі, провокуючи розвиток та прогресування серцево-судинних захворювань. Своєчасний вплив на психологічний стан пацієнта, який перебуває під впливом хронічного стресу, є запорукою ефективного зниження ризиків серцево-судинних катастроф. З цією метою можна рекомендувати ноотропні препарати, які сприяють зменшенню клінічних проявів астеничного синдрому та синдрому хронічної втоми, викликаних хронічним стресом.

**Ключові слова:** стрес, ризик, ноотропи

В Україні, яка перебуває в складних умовах війни, окрім закономірного розповсюдження інфекційних захворювань, також зростає кількість пацієнтів, що мають хронічні неінфекційні хвороби. В усьому світі неінфекційні захворювання стають причиною 2/3 смертей, і Україна не є винятком. У розвинутих країнах світу хронічні неінфекційні хвороби складають найбільшу частку серед захворюваності, а також є основною причиною інвалідності та смерті. Саме ці хвороби створюють найбільше навантаження на системи охорони здоров'я, оскільки вимагають залучення великої кількості медичних працівників та витрати чималих коштів. Тягар хронічних захворювань здебільшого є результатом впливу факторів ризику на здоров'я населення, включаючи вживання тютюну, неправильне харчування, низьку фізичну активність, надмірне споживання алкоголю, неконтрольований високий артеріальний тиск та гіперліпідемію. Окрім цього, значний вплив чинить демографічна ситуація.

Україна на сьогодні займає перше місце серед країн Європи за темпом скорочення населення. Зараз наша країна переживає демографічну кризу, і прогноз на майбутнє, на жаль, невтішний. За даними Інституту демографії, в Україні вичерпано потенціал демографічного зростання, адже ще з середини 1960-х років рівень народжуваності в Україні не забезпечує навіть відтворення поколінь, щоб кожне нове покоління дорівнювало попередньому.

Варто пам'ятати також, що через війну скоротилася середня тривалість життя в Україні. Так, наприклад, середня тривалість життя чоловіків в 2020 році становила 66,4 років, в 2023 році – 57,3 років. Серед жінок ці показники становили 76,2 та 70,9 років відповідно. До загальної катастрофічної демографічної ситуації додається ще й 6 млн осіб, переважно жінок і дітей, які перебувають у вимушеній еміграції, а їх повернення в Україну наразі стоїть під питанням.

### Неінфекційні хвороби як лідер серед причин смертності у світі

Статистика смертності у світі та в Україні говорить про те, що завдяки профілактиці ми зможемо значно зменшити смертність та захворюваність. За даними ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я), які доступні у відкритих джерелах, найчастішою причиною смерті в світі є ішемічна хвороба серця, на другому місці – інсульт. Третє важливе місце займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), далі йдуть інфекції нижніх дихальних шляхів, неонатальні патологічні стани, рак трахеї, легень та бронхів, хвороба Альцгеймера та інші деменції, кишкові інфекції, цукровий діабет, захворювання нирок. Українська статистика не дуже відрізняється від світової. Поглянемо на дані Державної служби статистики України за 2022 рік: на першому місці серед причин смертності у нас знаходяться хвороби системи кровообігу – 64,15 %, з них 44,75 % випадків було викликано ішемічною хворобою серця, а 12,42 % – цереброваскулярними захворюваннями. Злоякісні новоутворення в 2022 році призвели до 9,99 % смертей українців, а хвороби органів дихання – до 3,48 % смертей. Отже, серцево-судинні захворювання, хвороби органів дихання, новоутворення – це той основний тягар, який лежить на плечах лікарів уже не перше десятиріччя. Парадоксально те, що для більшості нозологій, що займають перші позиції, розроблені та вивчені профілактичні заходи, які здатні зменшити захворюваність і, відповідно, смертність. Те, що ми все ще маємо надзвичайно високу захворюваність на серцево-судинні та інші хвороби, свідчить про низьку якість профілактичної медицини на всіх рівнях надання медичної допомоги, але розуміння та прийняття цього факту вже є першим кроком до подолання проблеми.

Ситуація в нашій країні на сьогодні з погляду неінфекційних захворювань та їх впливу на здоров'я українців значною мірою залежить від війни. За даними ВООЗ, до основних причин надлишкової смертності під час війни, окрім прямих військових втрат, належать стрес, перенавантаження, неякісне харчування, нестача медичної допомоги. Через високий рівень стресу значно зростає частота загострень і декомпенсації серцево-судинних захворювань та цукрового діабету, найбільше серед пацієнтів похилого віку. Також частішають різнопланові психологічні розлади. Війна перешкоджає вчасному зверненню за медичною допомогою, через це зростає кількість запущених випадків злоякісних новоутворень, пізніше виявлення тяжких серцево-судинних патологій тощо.

До основних факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні додаються ще й фактори, викликані війною. Одним із основних таких факторів є хронічний або гострий стрес, який переживають пацієнти.

## Основні принципи профілактики неінфекційних захворювань

Оскільки серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності в усьому світі та здебільшого мають незворотний характер, то найпершим завданням медичної спільноти є формування груп ризику та раннє виявлення перших ознак цих нозологій. За новими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), найважливішими факторами, за якими оцінюється ризик розвитку ССЗ, є рівень холестерину в крові, рівень артеріального тиску, куріння, наявність цукрового діабету та ожиріння. Велике значення надається оцінці 10-річного ризику смерті від серцево-судинних захворювань, яку пропонують проводити за оновленими шкалами SCORE2 (для осіб віком 40–69 років) і SCORE-OP (для осіб старших 70 років). Ці шкали відображають ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних подій. Саме залежно від того, до якої з груп ризику належить той чи інший пацієнт, визначають, які методи профілактики рекомендувати та на що звернути увагу як пацієнту, так і лікарю в процесі спостереження.

Європейська асоціація кардіологів також вважає, що найпершими заходами профілактики ССЗ можуть стати певні кроки модифікації способу життя. Це зумовлено тим, що основні серцево-судинні захворювання (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні хвороби) виникають через вплив екологічних та метаболічних факторів, а найсильніший вплив має комплекс наступних факторів: споживання тютюну, зловживання алкоголем, нестача фізичної активності, нездорове харчування, забруднене повітря, стрес. Саме тому, за даними асоціації, варто звернути увагу пацієнта на необхідність наступних дій:

1. Скорочення тривалості сидячого способу життя, збільшення активності протягом дня для зменшення загальної та серцево-судинної смертності;
2. Дотримання середземноморської чи схожої дієти для зниження ризику розвитку ССЗ;
3. Обмеження споживання алкоголю (етанолу) до 100 г на тиждень;
4. Вживання в їжу жирних сортів риби щонайменше раз на тиждень, обмеження вживання м'яса;

5. Утримання від споживання солодких напоїв, включаючи фруктові соки.

Корекція подібних поведінкових факторів знижує ймовірність підвищення артеріального тиску, рівня глюкози та холестерину в крові, і тим самим зменшує ризик виникнення ССЗ. Вплив на модифіковані фактори має бути чітким та постійним, оскільки є чинники, на які ані пацієнт, ані лікар вплинути не можуть: це вік, стать, генетична схильність, особливості сімейного анамнезу тощо.

## Стрес як фактор ризику серцево-судинних захворювань

Нещодавно стрес був визнаний додатковим модифікованим фактором ризику розвитку атеросклерозу, що відносить його й до важливих чинників впливу на виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань. Під час війни населення перебуває під впливом гострого або хронічного стресу, до особливостей психологічних проблем наших пацієнтів у теперішніх умовах також можна віднести наступні:

- високий рівень тривоги, стресу, депресії;
- висока поширеність посттравматичного стресового розладу (ПТСР);
- синдром емоційного вигорання;
- синдром емоційної відстороненості;
- синдром біженця.

Короточасний стрес може мати й позитивний вплив на організм, адже завдяки йому надмірно активується симпатико-адреналова система, виникає так званий симпатичний овердрайв, який забезпечує пристосування всіх органів та систем до стресової ситуації, активацію режиму «бий та біжи», який є захисною реакцією. Однак хронічний стрес стає додатковим фактором серцево-судинного ризику при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, а також чинником ризику раптової смерті у хворих із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом.

На патофізіологічному рівні негативний вплив стресу на організм зумовлений розвитком дисфункції симпатичної нервової системи (СНС). Він відіграє значну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, у тому числі есенціальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності. Активація СНС спричиняє вивільнення норадреналіну з нейронів, що стимулює бета<sub>1</sub>-адренорецептори в серці, кровоносних судинах та нирках. У серці стимуляція бета<sub>1</sub>-адренорецепторів призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, зниження варіабельності серцевого ритму та підвищення скоротливості міокарда. Більша частота серцевих скорочень може підвищити ударне навантаження на судинну систему, особливо у точках розгалуження, та посилити атеросклеротичне ураження й розрив бляшок, а також збільшити ризик ішемії міокарда за рахунок скорочення діастолічного інтервалу. Постійно підвищений рівень норадреналіну впливає на окремі кардіоміоцити і може спровокувати запрограмовану загибель клітин (апоптоз). У нирках стимуляція бета<sub>1</sub>-адренорецепторів посилює вивільнення реніну, що, зі свого боку, збільшує концентрації ангіотензину й альдостерону, підвищує артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень та сприяє розвитку ішемії міокарда, гіпертрофії лівого шлуночка та серцевої недостатності. Таким

чином, хронічний стрес запускає цілу низку реакцій, які несуть в собі передусім небезпеку судинного ушкодження.

Крім того, активація СНС під час гострого стресу призводить до підвищення рівня кортиколіберину, кортизолу та прозапальних цитокінів. Такий комбінований вплив викликає ендотеліальну дисфункцію, що знижує вазодилатацію у відповідь на хімічні або механічні стимули. Ендотеліальна дисфункція, як стан, при якому виникає дисбаланс між процесами вазоконстрикції та вазодилатації, стає ключовим фактором в ушкодженні судин. Зокрема, стрес спричиняє поступове виснаження резервів ендотелію, викликає надмірну проліферацію клітин судинної стінки, звуження судин та тромбоутворення. Це в подальшому знижує вазодилатацію та провокує розвиток ішемії або зменшення перфузії тканин.

Отже, хронічний стрес або багаторазове повторення гострого стресу спричиняє підвищений ризик серцево-судинних захворювань за рахунок симпатичної гіперактивації.

## Стрес та його клінічні прояви

В умовах, коли людина перебуває під впливом хронічного стресу, можуть виникати наступні основні клінічні синдроми:

- астенічний синдром (психічна та фізична астенія);
- психоемоційні порушення (тривога, депресія);
- когнітивні порушення;
- інсомнія;
- «органні неврози» (вегетативна дисфункція, НЦД).

Одним із найбільш характерних є синдром астенії та синдром хронічної втоми. Астенія – це клінічне явище, яким можуть проявлятися практично будь-які соматичні та неврологічні патології. Вона є своєрідним захисним механізмом, що сигналізує про виснаження енергетичних ресурсів організму. Астенія – це складне переплетення синдрому хронічної втоми, міалгій, когнітивних та емоційних розладів, а також соматичних порушень з боку ССС (біль у ділянці серця, задишка, нестабільність АТ). Вона часто поєднується з афективними та когнітивними розладами, що ускладнює встановлення первинного діагнозу. Однак астенія може стати патологічним, вкрай інвалідизуючим станом і навіть трансформуватися в окрему нозологію – синдром хронічної втоми.

Синдром хронічної втоми (СХВ) характеризується інтенсивною втомою, яка триває більше 6 місяців та не минає після нічного сну. Частим наслідком цього синдрому є розвиток когнітивних порушень; втома стає настільки сильною, що змушує на 50 % скоротити повсякденну діяльність. Етіологія такого стану невідома, однак вважається, що взаємодія таких факторів як послаблення імунітету, вплив токсинів, нестача вітамінів та мікроелементів, часті стреси, безсоння, генетичні особливості організму, можуть сприяти виникненню хронічної втоми.

Для встановлення діагнозу синдрому хронічної втоми необхідна наявність трьох основних (великих) симптомів:

1. Значно знижена здатність виконувати дії, які були звичними до хвороби (6 місяців або довше).

Ця втома дуже відрізняється від простої втоми, має високу інтенсивність, не є результатом надзвичайно складної діяльності, не полегшується сном, відпочинком, до початку захворювання таких проблем не було.

2. Погіршення симптомів настає після фізичної або розумової діяльності, яка не викликала би проблеми до хвороби (так зване нездужання після навантаження).

3. Проблеми зі сном. Люди можуть не почуватися краще після повноцінного сну. Часто є проблеми із засинанням або якістю сну.

Також для діагностики необхідний один із наступних двох симптомів:

- проблеми з мисленням і пам'яттю (проблеми зі швидким мисленням, запам'ятовуванням речей і увагою до деталей). Пацієнти часто кажуть, що у них «мозковий туман» і не можуть чітко мислити;
- ортостатична непереносимість (погіршення симптомів під час стояння або сидіння: запаморочення, слабкість або непритомність під час стояння чи сидіння, зміни зору – розмитість або плями).

До інших симптомів, які супроводжують синдром хронічної втоми, можна віднести наступні:

- больовий синдром, при якому тип болю, його локалізація та ступінь дуже різноманітні. В основному це біль і ломота в м'язах, біль у суглобах без набряку чи почервоніння, головні болі (виникають або посилюються);
- незначно збільшені лімфовузли на шийі або під пахвами,
- часто повторюваний біль у горлі;
- проблеми з травленням (як синдром подразненого кишечника);
- озноб і нічна пітливість;
- алергія та чутливість до харчових продуктів, запахів, хімічних речовин, світла або шуму.

Етіологічного лікування синдрому хронічної втоми не існує, оскільки достеменно невідома причина його виникнення. Проводиться симптоматична терапія залежно від проявів – лікування болю, депресії, корекція порушень сну тощо. Додаткові стратегії терапії, які можуть бути корисними для деяких пацієнтів, включають в себе професійне консультування (розмова з терапевтом, щоб допомогти знайти стратегії боротьби з хворобою та її впливом на повсякденне життя), збалансоване харчування, медитацію, масаж, глибоке дихання або релаксаційну терапію, використання вітамінів та біологічно активних добавок тощо.

## Зменшення ризику ССЗ: варіанти впливу на стрес

Враховуючи значний вплив хронічного стресу на розвиток серцево-судинних захворювань, необхідно приділяти значну увагу психологічному стану пацієнтів. Зараз в Україні розширюється перелік лікарів, які можуть надавати психологічну допомогу. Це стало можливим завдяки розробці адаптованого курсу Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) – «Ведення поширених психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги із використанням керівництва mhGAP». Сімейні лікарі, терапевти та педіатри відтепер мають змогу ефективно та вчасно допомагати своїм пацієнтам не лише в лікуванні соматичних захворювань, а й у вирішенні психологічних проблем.

Серед методів лікування проявів хронічного стресу, які можуть бути доступні та безпечні, варто відзначити групу ноотропних препаратів. За визначенням ВООЗ, ноотропи – це засоби, що

мають прямий активувальний вплив на навчання, покращують пам'ять і розумову діяльність, а також підвищують стійкість організму до агресивних впливів – гіпоксії, травм, інтоксикацій. Лікувальні ефекти ноотропних препаратів можуть бути наступними:

- мембраностабілізуючий (нейропротекторний);
- антиоксидантний;
- антигіпоксичний;
- білковосинтетичний (нейропластичний);
- нейромедіаторний;
- вазотропний.

Такий широкий спектр фармакологічного впливу дозволяє обґрунтувати призначення ноотропних препаратів при комплексному лікуванні астенічного синдрому та синдрому хронічної втоми.

Серед сучасних ноотропів варто звернути увагу на Вазавітал® (ТОВ «АСТРАФАРМ» для ТОВ «Українська фармацевтична компанія», Україна), який протягом ряду десятиліть добре зарекомендував себе як препарат першого вибору для лікування астенії або синдрому хронічної втоми. 1 капсула Вазавіталу® містить: екстракту гінкго білоба 40 мг, бджолиного пилюк-обніжжя 60 мг, рутину (вітамін Р) 20 мг, аскорбінової кислоти (вітамін С) 30 мг, нікотинової кислоти (вітамін РР) 17 мг, тіаміну (вітамін В1) 1 мг, рибофлавіну (вітамін В2) 1 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін В6) 1 мг. Завдяки такому складу реалізація лікувального ефекту є швидкою та безпечною.

Екстракт гінкго білоба чинить низку позитивних ефектів на організм: покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, антиоксидантна дія, нейротрофічний та нейропротекторний вплив, антидепресивний ефект тощо. Цей компонент Вазавіталу давно завоював прихильність як пацієнтів, так і лікарів, адже має виражений антиастенічний та когнітивний вплив. Окрім цього, гінкго білоба за рахунок інгібування фактору активації тромбоцитів, має виражений антиагрегантний ефект. Ця його особливість забезпечує профілактику тромботичних ускладнень, що можуть виникати в тому числі внаслідок стресу. Екстракт гінкго білоба також стимулює вивільнення оксиду азоту, який підтримує сталість мікроциркуляторного русла та має антиатерогенний

вплив, тому його застосування забезпечує боротьбу з ендотеліальною дисфункцією.

Бджолиний пилюк-обніжжя, що входить до складу препарату Вазавітал®, це спеціальний продукт бджільництва, їжа для личинок та бджіл-годувальниць, що отримана шляхом ферментування слиною робочих бджіл пилюк анемофільних і ентомофільних рослин. Бджолиний пилюк є джерелом 240 біологічно активних речовин, в тому числі 16 вітамінів (С, В1, В2, РР, В5, В6, Р, Н, В9, В8 та інших); 18 амінокислот (з них 10 – незамінні); 28 мікроелементів (в тому числі селен); ферментів, коферментів, лецитину, бета-каротину, кверцетину. Завдяки цим компонентам забезпечується потужна антиоксидантна та протисклеротична дія, оскільки бджолиний пилюк має найвищий коефіцієнт поглинання вільних радикалів серед інших природних продуктів наших широт. Також він зміцнює судинну стінку та сприяє синтезу клітинних мембран у всіх органах та тканинах.

До складу Вазавіталу додатково включено комплекс з 6 вітамінів у дозах, які відповідають підвищеним фізіологічним потребам організму під час дії хронічного стресу. Їх лікувальні властивості посилюють фармакологічну дію препарату, зокрема нікотинова кислота чинить вазодилатаційний та антисклеротичний вплив, забезпечуючи судинну протекцію. Рекомендована схема лікування – по 1 капсулі 2–3 рази на добу, курс лікування становить від 1 до 3 місяців (коли досягається максимальний клінічний ефект).

Використання препарату Вазавітал® для лікування синдрому хронічної втоми та астенічного синдрому є ефективним та безпечним. Завдяки хорошій переносимості та натуральному складу, забезпечується високий комплаєнс. Вазавітал® безпосередньо впливає на психологічний стан пацієнта, забезпечує профілактику факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а високий профіль безпеки препарату дає змогу хворому отримати тривале клінічне покращення.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції.

## Summary

### Pathophysiological correction of stress in the context of cardiovascular risk

O. M. Barna, M. O. Odynets

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>KNP «CPMSD #1» Obolonsky dstr., Kyiv, Ukraine

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Prevention of these diseases is one of the most important tasks of modern medicine. First of all, it is necessary to influence modifying risk factors, namely: tobacco use, poor nutrition, low physical activity, excessive alcohol consumption, uncontrolled high blood pressure and hyperlipidemia. One of the important additional risk factors is stress, which causes a number of changes in the heart and kidneys, provoking the development and progression of cardiovascular diseases. Timely impact on the psychological state of a patient who is under the influence of chronic stress is the key to effectively reducing the risk of cardiovascular disasters. For this purpose, it is possible to recommend nootropic drugs that contribute to the reduction of clinical manifestations of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome caused by chronic stress.

**Key words:** stress, risk, nootropics



УДК 616.127-005

П. О. ЛАЗАРЄВ

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

## Призначення бета-блокаторів пацієнтам після гострого інфаркту міокарда

### Резюме

При лікуванні пацієнтів із гострим коронарним синдромом у дореперфузійну еру одними з препаратів першої лінії були бета-блокатори. Зараз суттєво змінилася стратегія ведення таких пацієнтів. Результати наведених досліджень підтверджують важливу роль бета-блокаторів у терапії пацієнтів, що перенесли ГКС, в еру реперфузійної терапії. Терапія бета-блокаторами може бути корисною через потенційне зниження ризику смерті з усіх причин. Вибір вазодилатаційних препаратів може давати переваги та додатково запобігати виникненню ускладнень.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, бета-блокатори, терапія

Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень, проведених у дореперфузійну еру, бета-блокатори є одними з препаратів першої лінії при лікуванні пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) [1, 2]. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіологів / Американської кардіологічної асоціації 2013 року щодо лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), пероральний прийом бета-блокаторів рекомендується під час і після госпіталізації для всіх пацієнтів зі STEMI та без протипоказань до їх використання (клас I, рівень B) [3]. Однак, порівняно з клінічною практикою в дореперфузійну еру, стратегія лікування пацієнтів з ГКС сьогодні різко змінилася, включаючи короткий час від початку захворювання до проведення реперфузійної процедури, широке використання первинних черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) і застосування у більшості пацієнтів статинів та нових антитромбоцитарних засобів. Тому екстраполювати висновки, зроблені раніше, на сучасну епоху ЧКВ недоречно. Як відомо, бета-блокатори мають високий рівень рекомендацій у пацієнтів з ГКС, ускладненим серцевою недостатністю або систолічною дисфункцією лівого шлуночка (клас I, рівень A) [4]. Це положення стосується і пацієнтів з ГКС без підйому ST. В останніх Європейських рекомендаціях щодо ведення таких пацієнтів зазначено: «У пацієнтів із нещодавнім ІМ та пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (особливо у тих, хто має синусовий ритм), бета-блокатори асоціюються зі значним зниженням смертності та/або серцево-судинних подій» [5]. При цьому захисна користь бета-блокаторів у пацієнтів з ІХС без попереднього ІМ або серцевої недостатності не так добре досліджена та не має плацебо-контрольованих досліджень. Чи покращує терапія бета-блокаторами після виписування прогноз за відсутності серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів, що перенесли ГКС, і сьогодні залишається відкритим питанням. У систематичному огляді та мета-аналізі 2022 року автори оцінили зв'язок терапії бета-

блокаторами після виписування з клінічними наслідками у пацієнтів без серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка після ГКС у сучасну епоху ЧКВ [6].

Було проаналізовано дані 15 досліджень (n=205 672), включаючи 1 рандомізоване дослідження. Порівняно з відсутністю бета-блокаторів, терапія цими препаратами при виписуванні може знизити ризик смерті з усіх причин (співвідношення ризиків [BP] 0,66, 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,50–0,86). У результаті аналізу встановлено, що застосування бета-блокаторів привело до зниження абсолютного ризику летальних випадків на 34 %. Аналіз підгруп згідно з одно- чи багатоцентровими дослідженнями показав подібні результати. Проспективні дослідження довели, що смертність від усіх причин рідше траплялась у групі, в якій застосовували бета-блокатори. Абсолютний ризик смерті від усіх причин становив 4,72 % (7648/162012) у групах бета-блокаторів і 8,67 % (1140/13148) при їх відсутності. Після багатофакторного коригування нижчий ризик смерті від усіх причин залишався значущим при застосуванні бета-блокаторів (BP – 0,74, 95 % ДІ: 0,59–0,94). При цьому не вдалося встановити відмінності щодо ризику виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій (MACE). Отже, результати цього мета-аналізу сформульовано наступним чином: «У пацієнтів без серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка після ГКС у сучасну еру ЧКВ терапія бета-блокаторами може бути корисною через потенційне зниження ризику смерті з усіх причин» [6]. Цей мета-аналіз підтверджує доцільність призначення бета-блокаторів при виписуванні пацієнтам без серцевої недостатності або систолічної дисфункції лівого шлуночка після ГКС.

Цікавими з практичного погляду є також результати загальнонаціонального когортного дослідження пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу першого гострого інфаркту міокарда. Дослідження було проведено в Данії в період з 1 липня 2004 року по 31 грудня 2014 року і включало всіх пацієнтів (будь яка фракція викиду), які залишилися живими через 15 днів після госпіталізації

[7]. Спостереження тривало до смерті, еміграції або 31 грудня 2014 року та базувалося на даних національного реєстру пацієнтів. Пацієнти були поділені на групи відповідно до щоденного призначення бета-блокаторів у різних дозах (0 %, >0–12,5 %, >12,5–25 %, >25–50 %, >50–100 % або >100 % від рекомендованої цільової дози) відповідно до датської національної бази даних компенсованих рецептів. У 65 125 пацієнтів, які увійшли до аналізу, будь-яка доза бета-блокатора була пов'язана зі значним зниженням смертності, порівняно з відсутністю лікування (скоригований коефіцієнт смертності  $MRR \leq 0,92$  [95 % ДІ: 0,86–0,98]). Найбільше зниження смертності спостерігали протягом першого року для доз бета-блокаторів >25–50 % (скоригований  $MRR = 0,55$  [95 % ДІ: 0,50–0,60]). Через 1 рік дози >50–100 % були пов'язані з найбільшим зниженням смертності (скоригований  $MRR = 0,58$  [95 % ДІ: 0,50–0,67]), але воно істотно не відрізнялося від показників при дозах >25–50 % (скоригований  $MRR = 0,68$  [95 % ДІ: 0,61–0,77]). Дослідниками було зроблено висновок, що будь-яка доза бета-блокатора пов'язана зі значним зниженням смертності після гострого інфаркту міокарда, порівняно з відсутністю лікування. Дози >25–50 % від поточної рекомендованої цільової дози асоціювалися з максимальним зниженням смертності протягом першого року після гострого інфаркту міокарда, що свідчить про те, що вищі дози часто і не потрібні. У цьому дослідженні представлений один із наймасштабніших аналізів застосування бета-адреноблокаторів після ГКС, який показує тривалу дозозалежну користь бета-блокаторів протягом щонайменше 5 років після гострого інфаркту міокарда, без надмірної користі при застосуванні доз, що перевищують >25–50 % цільових рекомендованих.

Роль окремих представників класу бета-блокаторів, зокрема, переваги вазодилатаційних  $\beta$ -блокаторів перед звичайними кардіоселективними препаратами, в сучасну епоху реперфузії також можна вважати недостатньо вивченою. Використовуючи дані загальнонаціонального багаточентрового Корейського реєстру гострих інфарктів міокарда, було проаналізовано клінічні результати терапії 7127 пацієнтів із гострим ІМ, які перенесли успішно черезшкірне коронарне втручання (стентування) та приймали бета-блокатори: судинорозширювальні ( $n=3482$ ), і звичайні бета-блокатори ( $n=3645$ ) [8]. У загальній популяції частота серцевої смерті через 1 рік була значно нижчою в групі судинорозширювальних бета-блокаторів (вазодилатаційні порівняно зі звичайними – 1,0 % проти 1,9 %;  $P=0,003$ ). У 2882 парах з цієї популяції частота серцевої смерті була значно нижчою в групі судинорозширювальних  $\beta$ -блокаторів (1,1 % проти 1,8 %;  $P=0,028$ ). Хоча частота ІМ (1,1 % проти 1,5 %;  $P=0,277$ ), будь-якої реваскуляризації (2,8 % проти 3,0 %;  $P=0,791$ ) та госпіталізації з приводу серцевої недостатності (1,4 % проти 1,9 %;  $P=0,210$ ) не відрізнялися між 2 групами, випадки серцевої смерті або ІМ (2,0 % проти 3,1 %;  $P=0,010$ ), серцевої смерті, ІМ або будь-якої реваскуляризації (3,9 % проти 5,3 %;  $P=0,026$ ), серцевої смерті, ІМ, будь-якої реваскуляризації або госпіталізації з приводу серцевої недостатності (4,8 % проти 6,5 %;  $P=0,011$ ) були значно нижчими в групі судинорозширювальних бета-блокаторів. Ці дані обґрунтовують можливість того, що призначення судинорозширювальних бета-блокаторів приводить до кращих

клінічних наслідків, ніж терапія звичайними бета-блокаторами, у пацієнтів з гострим ІМ у сучасну епоху реперфузії. Таким чином, пацієнтам із гострим ІМ можна рекомендувати вазодилатаційні бета-блокатори на перевагу перед звичайними.

Щодо питання вибору конкретного бета-блокатора цікавими є результати дослідження 117 пацієнтів, в якому оцінювали ефективність впливу небівололу, карведилолу або метопрололу суццинату на результати лікування пацієнтів з гострим ІМ, ускладненим дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 45$  %) [9]. Пацієнти ( $n=172$ , віком 28–87 років) були рандомізовані в групи небівололу ( $n=55$ ), карведилолу ( $n=60$ ) та метопрололу суццинату ( $n=57$ ). Головною комбінованою кінцевою точкою дослідження були сумарна частота нефатального ІМ, серцево-судинної смерті, госпіталізації через нестабільну стенокардію або серцеву недостатність, інсульт або реваскуляризацію протягом 12 місяців спостереження. Комбінована кінцева точка протягом спостереження була нижчою у пацієнтів, які отримували небівололу, порівняно з тими, хто отримував метопролол (14,5 проти 31,5 %;  $p=0,03$ ). При цьому частота подій достовірно не відрізнялась між пацієнтами, які отримували карведилол, і тими, хто отримував метопролол (20,3 проти 31,5 %,  $p>0,05$ ), а також між пацієнтами, які отримували небівололу і карведилол (14,5 проти 20,3 %,  $p>0,05$ ), найімовірніше через недостатню кількість спостережень.

Цікавими для практичних лікарів можуть стати результати ще одного відносно невеликого дослідження (107 пацієнтів з гострим ІМ, супутнім цукровим діабетом 2-го типу та реваскуляризацією протягом перших 12 годин), в якому продемонстровано зменшення частоти феномену відсутності відновлення коронарного кровотоку (no-reflow) у пацієнтів, які до виникнення ГКС постійно отримували бета-блокатор (12 % проти 28 %;  $P=0,04$ ) [10]. Тобто, попередня терапія бета-блокатором була незалежним захисним фактором, що більш ніж удвічі знижував ризик відсутності відновлення коронарного кровотоку ( $P=0,045$ ).

Результати наведених досліджень підтверджують важливу роль бета-блокаторів у терапії пацієнтів, що перенесли ГКС, в еру реперфузійної терапії. При цьому вибір вазодилатаційних препаратів може мати конкретні переваги та додатково запобігати виникненню ускладнень.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1.  $\beta$ -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality, results // JAMA. – 1982. – No. 247. – P. 1707–1714.
2. Norwegian Multicenter Study G. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1981. – No. 304. – P. 801–807.
3. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O'Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim [et al.] // Circulation. – 2013. – No. 127. – P. e362–425.
4. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – No. 39. – P. 119–5.
5. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation /

- J. P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – No. 42 (14). – P. 1289–1367.
6. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients without heart failure or left ventricular systolic dysfunction after acute coronary syndrome: An updated systematic review and meta-analysis / M. J. Hu, X. N. Wang, J. S. Tan, Y. J. Yang // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2022. – No. 115 (12). – P. 637–646.
  7. Pedersen S. B. Long-Term Follow-Up After Acute Myocardial Infarction According to Beta-Blocker Dose / S. B. Pedersen, J. C. Nielsen // *Am J. Med.* – 2023. – No. 136(5). – P. 458-465.e3.
  8. Investigators for Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR). Benefit of Vasodilating  $\beta$ -Blockers in Patients With Acute Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention: Nationwide Multicenter Cohort Study / J. Chung, J. K. Han [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – No. 24. – No. 6 (10). – P. e007063.
  9. Nebivolol versus Carvedilol or Metoprolol in Patients Presenting with Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Dysfunction / M. Ozaydin, H. Yucel [et al.] // *Med Princ Pract.* – 2016. – No. 25 (4). – P. 316–322.
  10. Al-Jabari A. M. K. Effect of chronic pretreatment with beta-blockers on no-reflow phenomenon in diabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / A. M. K. Al-Jabari, A. S. Elserafy, H. Z. A. Abuemara // *Egypt Heart J.* – 2017. – No. 69 (3). – P. 171–175.

## Summary

### Prescribing beta-blockers to patients after acute myocardial infarction

P. O. Lazarev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In the treatment of patients with acute coronary syndrome in the pre-reperfusion era, one of the first-line drugs was beta-blockers. Now the management strategy of such patients has changed significantly. The results of these studies confirm the important role of beta-blockers in the therapy of patients who have undergone ACS in the era of reperfusion therapy. Beta-blocker therapy may be beneficial because of a potential reduction in the risk of all-cause death. The choice of vasodilatory drugs can provide benefits and additionally prevent the occurrence of complications.

**Key words:** acute coronary syndrome, beta blockers, therapy

УДК 616.34/.35-00

О. М. БАРНА<sup>1</sup>, М. О. ОДИНЕЦЬ<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «ЦПМСД №1» Оболонського району, Київ, Україна/

## Запальні захворювання кишечника та сучасні методи їх лікування

### Резюме

Хронічні запальні захворювання кишечника належать до групи хвороб, причини виникнення яких досі не визначені, характеризуються особливо складним патогенезом, різноманітністю клінічних проявів та значним впливом на якість життя пацієнта. Хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт – це захворювання, які перебігають із ризиком тяжких загострень, а також можуть призводити до інвалідизації пацієнта. Основним завданням при лікуванні запальних захворювань кишечника є ініціація стадії ремісії та її тривала підтримка. Для цього використовують декілька груп препаратів, серед яких препаратом першої лінії терапії є Месалазин (Месаскол®). Його вплив на стінку кишечника полягає в запобіганні розвитку запального процесу шляхом зменшення синтезу прозапальних простагландинів і лейкотрієнів, сповільнення міграції, дегрануляції та фагоцитозу нейтрофілів. Окрім цього, месалазин нейтралізує вільні радикали, що посилює захисний вплив на стінку кишечника.

**Ключові слова:** запалення, кишечник, месалазин, коліт

В усьому світі 19 травня відзначають День боротьби із запальними захворюваннями кишечника (World IBD Day). Цей день був запроваджений Європейською асоціацією хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона через актуальність та надважливість проблеми захворювань кишечника, адже кількість випадків цих захворювань у світі досягає 10 мільйонів.

На сьогодні відомо, що розвиток та прогресування запальних захворювань кишечника залежать від факторів зовнішнього середовища, які впливають на ланки патогенезу цих хвороб. Зокрема, перенесений COVID-19 або перебування в стані хронічного стресу можуть провокувати розвиток захворювань або загострювати їх перебіг. З огляду на воєнний стан та значне психологічне навантаження, в якому зараз перебувають українці, проблема для нас є надзвичайно гострою.

Неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона є двома найпоширенішими формами запальних захворювань кишечника (ЗЗК). На сьогодні існує загроза поширення резистентних до лікування форм ЗЗК, тяжких варіантів захворювань, які призводять до необхідності оперативних утручань, а також варіантів, що сприяють тривалій непрацездатності хворого. Тому вчасне виявлення факторів ризику цих захворювань, ранній початок їх лікування та постійний контроль за станом хворого є запорукою успіху менеджменту хвороби та збереження нормальної якості життя пацієнта.

- Виразковий коліт (ВК) – це ідіопатичне хронічне запальне захворювання товстої кишки, що здебільшого вражає пряму кишку та характеризується тривалим запаленням і появою виразок у ділянці слизової і підслизової оболонки кишки. Небезпека цієї хвороби, окрім інших наслідків, полягає у високому ризику розвитку колоректального раку вже через 8 років після встановлення діагнозу.

- Хвороба Крона (ХК) – це хронічне рецидивне захворювання, що характеризується розвитком трансмурального гранулематозного запалення з сегментарним ураженням різних відділів шлунково-кишкового тракту, з системними та позакишковими проявами й ускладненнями.

Патогенез ЗЗК надзвичайно складний. Це багатогранний процес взаємодії між генетичними, епігенетичними, мікробіологічними та імунологічними механізмами. Під впливом пускового фактора запускається розвиток різноманітних пошкоджувальних подій, що призводять до запального процесу в стінці кишки. Важливо зазначити, що, наприклад, при ХК доведена генетична детермінованість, адже відомі гени, які кодують розвиток певної імунної реакції в клітинах кишечника. Провідну роль у виникненні ЗЗК відіграють прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни. Існує думка, що виразковий коліт виникає як прямий результат аномальної імунної відповіді на «антиген кишкового просвіту» у генетично сприйнятливому господаря.

У нормальній слизовій оболонці товстої кишки фагоцитарні клітини не реагують на резидентні бактерії. Натомість у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника ці фагоцити можуть почати реагувати на кишкову флору, секретиючи прозапальні цитокіни, які активують певну популяцію Т-клітин. Це призводить до запалення і пошкодження слизової оболонки. Мікробіотична флора у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника менш різноманітна, ніж у неуразжених осіб: у здорових людей більше кишкових коменсалів, тоді як у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника більше кишкових патогенів. Однак, хоча певні патогенні мікроорганізми, включаючи *Pectinatus*, *Sutterella* та *Fusobacterium*, часто трапляються при виразковому коліті, їх патогенетичний зв'язок із цим захворюванням досі не доведений.

Існує також гіпотеза, що проти деяких бактерій і бактеріальних

продуктів у кишечнику утворюються антитіла, і що ці антитіла спричиняють змінену імунну відповідь, наявну при запальному захворюванні кишечника.

Дослідження та дані літератури на сьогоднішній день показують, що за умови поєднання генетичної схильності з певними факторами навколишнього середовища – як у зовнішньому, так і у внутрішньому середовищі – і під дією зміненої імунної відповіді, може виникнути запальне захворювання кишечника. Досі не виявлено жодних змін у харчуванні чи навколишньому середовищі, які могли б ефективно запобігти запальним захворюванням кишечника або суттєво покращити перебіг захворювання.

ЗЗК можуть мати значні наслідки для пацієнта. Незважаючи на те, що загальний ризик карциноми у хворого з виразковим колітом становить 3–5 % протягом життя, цей ризик не є рівномірним для всіх уражених осіб: найвищий ризик у тих, хто має тривале захворювання та панколіт. Вік на момент встановлення діагнозу, статус куріння та ступінь захворювання дозволяють передбачити тяжкість захворювання та його прогресування з часом. Крім того, можуть виникнути ускладнення, які становлять небезпеку для життя. До них належать токсичний мегаколон, перфорація товстої кишки, сепсис, емболія легеневої артерії, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром), гіпопротеїнемія та серйозні електролітні порушення тощо.

## Клінічні прояви та діагностичні критерії ЗЗК

Клінічно ЗЗК можуть проявлятися такими характерними симптомами: епізоди діареї, спазми та біль у животі, кровотечі з прямої кишки. Окрім цього, можуть бути неспецифічні симптоми: зниження ваги, лихоманка та загальна слабкість.

Є певні клінічні особливості перебігу хвороби Крона та НВК. Так, симптомами виразкового коліту можуть бути: кривава діарея, ректальна кровотеча та/або імперативні чи нічні позиви до дефекації. При загостренні стану з'являються системні прояви, а саме – погане самопочуття, анорексія, лихоманка. Пацієнти зазвичай звертаються за медичною допомогою через декілька тижнів чи місяців після появи симптомів, оскільки початок хвороби здебільшого поступовий. У 10 % випадків захворювання може починатися з позакишкових проявів – можуть з'явитися суглобовий біль, епісклерит та вузлова еритема, які передуватимуть кишковим проявам.

Симптоми хвороби Крона також різноманітні, однак у більшості випадків спостерігається діарея протягом більше 6 тижнів, біль у животі та/або втрата ваги. Часто також відзначають загальні симптоми нездужання, анорексію та збільшення температури тіла.

Діагноз ЗЗК встановлюють на підставі клінічних даних, анамнезу, а також використання результатів ендоскопічних, гістологічних, радіологічних та біохімічних досліджень. Активність хвороби Крона визначають за допомогою специфічного індексу (IAXK – CDAI). Для визначення активності виразкового коліту вираховують індекс Мейо або застосовують Монреальську класифікацію.

До основних інструментальних методів дослідження при підозрі на Хворобу Крона або виразковий коліт, належать такі.

1. Ректороманоскопія або сигмоскопія;
2. Колоноілеоскопія з біопсією термінального відділу клубової, а також кожного сегмента ободової та прямої кишок;

6. Капсульна (за відсутності підозри на наявність стриктур тонкої кишки) або одно- чи двобалонна ентроскопія;

4. Рентгеноконтрастні дослідження (іригографія, оглядова рентгеноскопія живота);

5. МРТ та/або КТ органів черевної порожнини;

6. Трансабдомінальна ультрасонографія органів черевної порожнини.

Серед проблем діагностики ЗЗК основною є високі вимоги до проведення біопсії під час фіброколоноскопії, адже багато інших захворювань можуть маскувати ЗЗК як клінічно, так і гістологічно. Для отримання достовірного діагнозу необхідно отримувати «множинні» біопсії із п'яти ділянок уздовж товстої кишки (включаючи пряму) та клубової кишки. Тобто, як мінімум, два зразки з кожного відділу. У випадку підозри на малігнізацію необхідно отримувати принаймні два зразки із однієї ділянки. Для правильної оцінки отриманих біоптатів, вони мають супроводжуватись клінічною інформацією, особливо такими даними як вік пацієнта, тривалість захворювання, термін та вид лікування. Оскільки ураження можуть бути слабкими або фокальними, рекомендується вивчати множинні зрізи з кожного зразка. Варто відзначити, що біоптати мають бути взяті не лише з уражених ділянок кишки, а й з ендоскопічно нормальної слизової оболонки. Згідно з рекомендаціями Британського товариства гастроентерологів (BSG – British Society of Gastroenterology), жодна гістологічна ознака не може бути ізольовано використана для встановлення того чи іншого типу ЗЗК, так само як і немає абсолютних характерних гістологічних ознак для хвороби Крона або виразкового коліту, а є лише більш або менш характерні ознаки.

## Лікування запальних захворювань кишечника

На сьогодні ЗЗК вважають невиліковними, оскільки не доведено можливість повного відновлення структури крипти слизової оболонки товстої кишки, але хворий може отримувати лікування, спрямоване на пригнічення патологічної запальної реакції та загоєння уражень травного тракту, що сприяє зменшенню або зникненню симптомів. Тобто, найважливіша задача лікування – це досягнення та подальше підтримання тривалої ремісії. План лікування пацієнта з ЗЗК ураховує ступінь активності хвороби, локалізацію процесу та перебіг захворювання. При виразковому коліті потрібно брати до уваги активність перебігу захворювання та його поширеність (проктит, лівобічний чи поширений коліт). Також вивчається характер перебігу захворювання, тобто динаміка, частота виникнення рецидивів, ефективність попереднього лікування, наявність побічних ефектів прийому лікарських засобів та присутність позакишкових проявів хвороби. Зважають також на вік дебюту захворювання та його тривалість.

Перед початком лікування фармакологічними засобами пацієнту із ЗЗК обов'язково надають рекомендації щодо режиму дня та відпочинку, дотримання принципів здорового харчування та здорового способу життя. Це є запорукою успішного лікування.

Відповідно Наказу МОЗ України від 06.10.2023 № 1742 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», препаратами

вибору для лікування та підтримання ремісії хвороби Крона та виразкового коліту є такі:

1. Аміносаліцилова кислота у різних лікарських формах.
2. Системні глюкокортикостероїди (ГКС) та ГКС місцевої дії.
3. Імуносупресори.
4. Біологічні препарати – інгібітори фактора некрозу пухлин (ФНП) та інтегринових рецепторів.

Основною метою лікування 3ЗК є досягнення стану ремісії та її підтримання, а також профілактика ускладнень. Для цього використовують препарати аміносаліцилової кислоти, а саме месалазин, який є препаратом першої лінії терапії.

Препарати 5-аміносаліцилової кислоти давно використовують для лікування запальних захворювань кишечника. Першим представником став сульфасалазин, однак, за даними клінічних досліджень, у 20–40 % випадків він може спричинити розвиток побічних ефектів. Це обумовлено тим, що при потраплянні в організм, а саме в товсту кишку, сульфасалазин розщеплюється до аміносаліцилової кислоти та сульфапіридину. Саме сульфапіридин, виконуючи транспортну роль, призводить до виникнення таких симптомів як головний біль, нудота, слабкість, поява висипань. Він також може спричиняти пригнічення кровотворної системи, репродуктивної функції, порушення всмоктування фолієвої кислоти тощо.

Враховуючи досвід ефективності і водночас токсичності сульфасалазину був створений месалазин, який являє собою 5-аміносаліцилову кислоту без поєднання з сульфапіридином. Механізм дії месалазину полягає в інгібуванні метаболізму арахідонової кислоти, медіаторів запалення: лейкотрієнів, прозапальних інтерлейкінів, а також нейтралізації вільних радикалів та пригнічення продукції антитіл В-лімфоцитами. Таким чином досягається пригнічення запального процесу в стінці кишечника. Важливо, що існує чітка залежність між концентрацією месалазину в просвіті кишки та його клінічною ефективністю, тому доза та тривалість лікування має бути підібрана відповідно до локалізації процесу. Так, вивільнення аміносаліцилової кислоти відбувається при показниках рН кишечника в межах 6.0–7.0, які характерні для певних відділів кишечника. Пероральний прийом месалазину дозволяє накопичити максимальну концентрацію 5-аміносаліцилової кислоти в клубовій, сліпій кишках, у висхідному та поперечному відділах товстої кишки. В інших відділах – ліва половина обо-

дової кишки, сигмоподібна та пряма кишки, концентрація препарату значно нижча. За рахунок таких особливостей можна відзначити, що найвища ефективність месалазину очікується при виразковому коліті вказаних локалізацій. Месалазин діє переважно локально на слизову оболонку кишечника і на підслизову тканину з боку порожнини кишки, тобто є доступним безпосередньо у зонах запалення. Завдяки мінімальній вірогідності розвитку побічних явищ під час прийому месалазину лікування може бути тривалим та ефективним.

В Україні на сьогодні доступний сучасний препарат месалазину – Месакол® (Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд.) у вигляді кишковорозчинних таблеток, вкритих оболонкою. Склад таблеток підібраний таким чином, щоб звести до мінімуму всмоктування месалазину у травному тракті.

Показаннями до застосування Месаколу є лікування таких 3ЗК:

- виразковий коліт:
  - лікування захворювання легкого і середнього ступенів тяжкості;
  - підтримувальне лікування в стадії ремісії.
- хвороба Крона:
  - підтримувальне лікування в стадії ремісії.

Абсорбція після перорального прийому становить близько 24 %. Відповідно, 76 % введеної дози залишається у нижньому відділі клубової кишки і товстій кишці, а також у прямій кишці, де чинить місцеву протизапальну дію. Месалазин метаболізується у печінці і слизовій оболонці кишечника з утворенням неактивного метаболіту N-ацетил-5-аміносаліцилової кислоти.

Месакол дозволяє досягти кількох кінцевих точок у лікуванні 3ЗК: стан симптоматичної ремісії, коли у пацієнта немає симптомів; підтримання ремісії з подальшим зменшенням або припиненням використання стероїдів; уникнення госпіталізацій та хірургічного втручання. Важливо, що після пригнічення запального процесу месалазин продовжує свою дію, сприяючи відновленню та регенерації слизової оболонки шляхом стимуляції міграції та проліферації клітин, що беруть участь у реконструкції кишкового епітелію.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції.

## Summary

### Inflammatory bowel diseases and modern methods of their treatment

O. M. Barna<sup>1</sup>, M. O. Odynets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>KNP «CPMSD #1» Obolonsky dstr., Kyiv, Ukraine

Chronic inflammatory bowel diseases are a group of diseases that still do not have a specific cause of their occurrence, are characterized by a particularly complex pathogenesis, a variety of clinical manifestations and a significant impact on the patient's quality of life. Crohn's disease and non-specific ulcerative colitis are diseases that run with the risk of severe exacerbations and can also lead to the patient's disability. The main task in the treatment of inflammatory bowel diseases is the initiation of the remission stage and its long-term maintenance. For this, several groups of drugs are used, among which the drug of the first line of therapy is Mesalazine (Mesacol®), its effect on the intestinal wall consists in preventing the development of the inflammatory process by reducing the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins and leukotrienes, slowing down the migration, degranulation and phagocytosis of neutrophils. In addition, mesalazine neutralizes free radicals, which increases the protective effect on the intestinal wall.

**Key words:** inflammation, intestine, mesalazine, colitis

Стаття надійшла в редакцію: 08.05.2024

Стаття пройшла рецензування: 15.05.2024

Стаття прийнята до друку: 22.05.2024

Received: 08.05.2024

Reviewed: 15.05.2024

Published: 22.05.2024

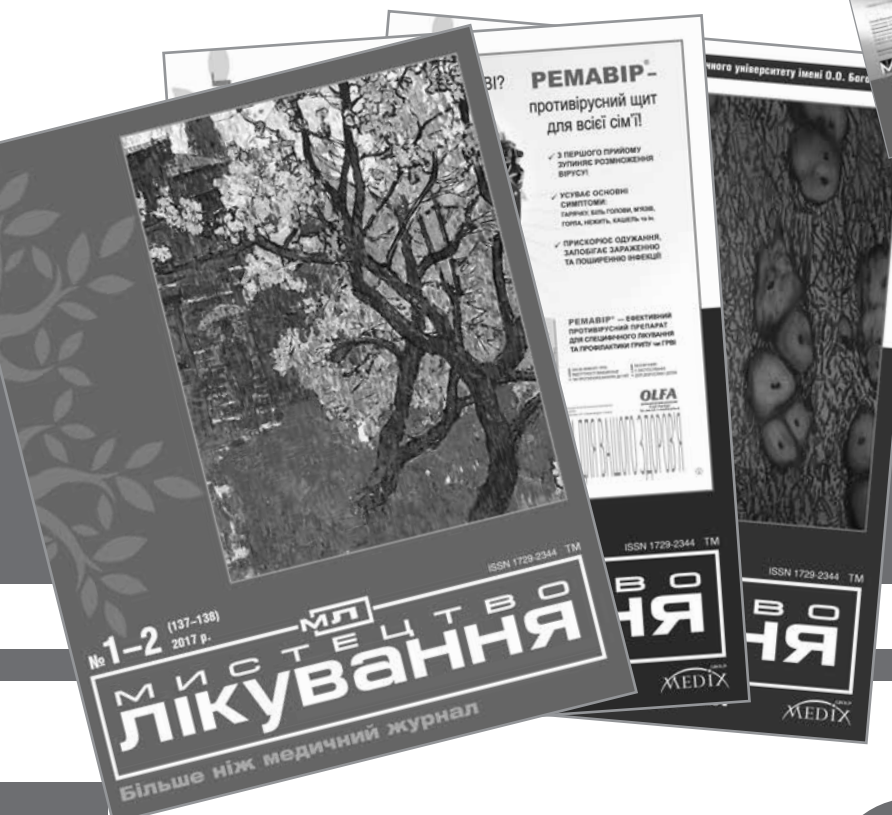
# ПРИЄДНУЙТЕСЬ ДО НАШОЇ СПІЛЬНОТИ НА FACEBOOK!



## Завітайте до нас!

Журнал «ЛІКИ УКРАЇНИ»  
є науковим фаховим  
виданням з медичних  
та фармацевтичних наук та  
має свою сторінку на facebook.  
Медичні та фармацевтичні  
новини з перших вуст.

<https://www.facebook.com/LU.Medix>



Журнал  
«МИСТЕЦТВО ЛІКУВАННЯ» –  
загальнонаціональне  
повнокольорове видання  
для практикуючих лікарів,  
представлене на facebook.

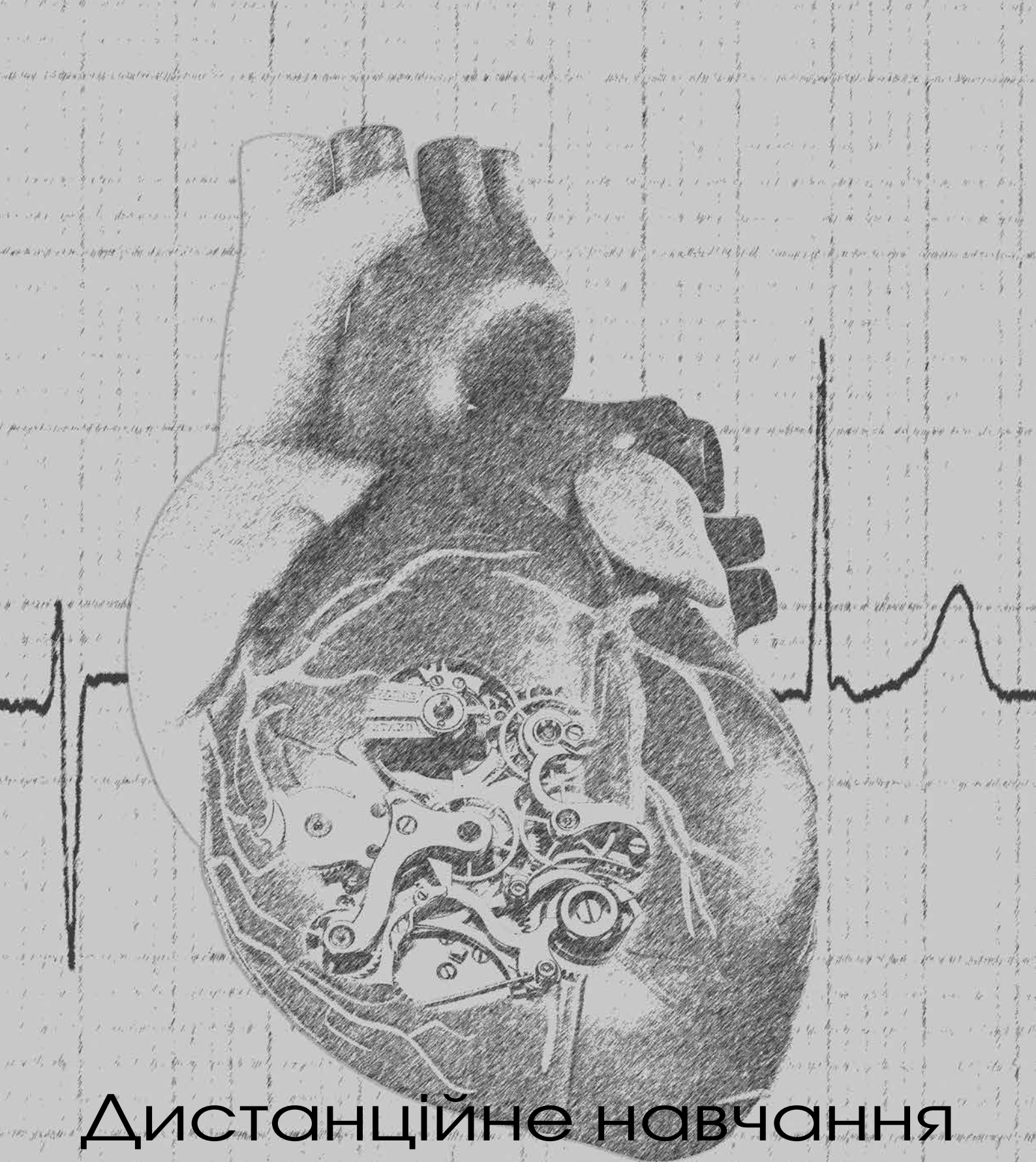
<https://www.facebook.com/ML.Medix>

МЛ  
МИСТЕЦТВО  
ЛІКУВАННЯ

GROUP  
MEDIX

Ліки  
КРАЇНИ

КОМПАНІЯ «МЕДІКС ГРУП» –  
УКРАЇНСЬКЕ ВИДАВНИЦТВО  
СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ПРЕСИ,  
ВІДОМЕ СВОЇМИ ВИДАННЯМИ



# ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 3/2024



УДК 616.13.002.2-004.6

В. Й. ЦЕЛУЙКО

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

## Сучасні уявлення про лікування атеросклерозу

### Резюме

Атеросклероз характеризується накопиченням ліпідів в інтимі артерій, запальними та проліферативними процесами, які призводять до погіршення кровотоку і/або атеротромбозу. На сьогодні його розглядають як системне захворювання, яке потребує комплексного лікування, що залежить від групи ризику, до якої належить пацієнт. У статті висвітлена важливість контролю рівня ЛП (а), який є маловивченим фактором, і застосування препарату інклісіран для гіполіпідемічної терапії.

**Ключові слова:** атеросклероз, судини, контроль, статини, інклісіран

Атеросклероз – ураження судин, що характеризується накопиченням ліпідів в інтимі артерій, запальними та проліферативними процесами, які призводять до погіршення кровотоку унаслідок зменшення просвіту судин і/або атеротромбозу.

Атеросклеротичне ураження судин є доволі поширеним явищем, від якого, згідно зі звітом ВООЗ, унаслідок ускладнень щорічно помирає близько 16,6 млн осіб. На сьогодні атеросклероз розглядають як системне захворювання, яке може уражати будь-які судини, незалежно від локалізації, а процеси, які там відбуваються, йдуть за спільним планом.

Пусковим моментом розвитку атеросклерозу є пошкодження цілісності ендотелію під впливом факторів ризику (так звана теорія «відповідь на пошкодження»).

Відповідно до цієї теорії, розвиток атеросклеротичного ушкодження має кілька етапів:

- дисфункція та пошкодження ендотелію;
- захисна відповідь ендотелію з продукцією молекул адгезії клітин;
- адгезія та діapedез моноцитів і Т-лімфоцитів;
- поглинання моноцитами окиснених ліпопротеїдів низької щільності з формуванням «пінистих клітин»;
- міграція в інтиму гладком'язових клітин, їх проліферація в подальшому з формуванням покритишки.

При цьому, окрім раніше відомих факторів ризику, таких як гіперхолестеринемія, обтяжена спадковість, артеріальна гіпертензія, ожиріння, куріння та цукровий діабет, останнім часом деякі запальні стани також розглядають як фактори ризику (ревматоїдний артрит, подагра, ВІЛ).

Як відомо, холестерин (ХС) у плазмі крові складається з екзогенного холестерину, що надходить із їжею, і ендогенного, який синтезується в організмі. За таких умов питома вага екзогенного ХС значно менша та становить близько 30 %. Саме тому можливості дієтичної корекції гіперхолестеринемії обмежені та за допомогою дієти можна домогтися зниження рівня холестерину тільки на 10 %.

В організмі холестерин перебуває не у вільному стані, а зв'язаний із білками та входить до складу ліпопротеїнів (ЛП), які здійснюють

транспорт холестерину з печінки до периферичних клітин (ліпопротеїни дуже низької щільності та ЛП низької щільності (ЛПНЩ) і назад (ЛПВЩ). Холестерин і тригліцериди (ТГ), що містяться в їжі, надходять до кишечника, де всмоктуються та інкорпуються у великі ліпопротеїнові частки – хіломікрони. У середньому на добу засвоюється близько 100 г ТГ і 1 г ХС.

Серед усіх класів ЛП ЛПНЩ містять найбільшу кількість ХС (70 %), і саме вони мають провідне значення у транспорті ХС з печінки до периферичних клітин. Тому нині цей клас ЛП розглядають як найбільш атерогенний і за рівнем цього показника оцінюють ризик розвитку атеросклерозу й ефективність гіполіпідемічної терапії.

Надходження ХС до клітини забезпечується завдяки наявності на її мембрані специфічних рецепторів, які становлять трансмембранний глікопротеїд. Ці рецептори розпізнають білки, які входять до складу ЛПНЩ (апо-В і апо-Е). Після зв'язування з рецепторами ЛПНЩ шляхом ендцитозу надходять усередину клітини, де відбувається деградація захоплених ліпопротеїдних частинок у лізосомальному апараті клітини. У нормі основна частина ЛПНЩ видаляється з організму саме за допомогою ЛПН-рецепторів, причому 50–70 % частинок видаляється печінкою. У лізосомах із ЛПНЩ виділяється вільний ХС, який за механізмом зворотного зв'язку є інгібітором ендогенного синтезу ХС. Як тільки рівень ХС у клітині підвищується, пригнічується не тільки синтез ХС, а й синтез рецепторів до ЛПНЩ, що дає змогу підтримувати нормальний рівень ХС.

Однак при гіперхолестеринемії ці механізми порушуються і відбувається посилений синтез ендогенного ХС, у тому числі й за рахунок порушення рециркуляції рецепторів на тлі високого рівня специфічного білка PCSK9, який здатен затримувати клітини всередині гепатоцита.

Регуляція ендогенного синтезу ХС здійснюється шляхом впливу на активність ключового ферменту утворення ХС бетагідрокси-бета-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонуву кислоту – проміжний продукт утворення ХС. Якщо ж регуляція синтезу ХС порушена та відбувається надмірне накопичення ХС у клітинах ендотелію, то запускаються механізми атерогенезу.

Зворотний транспорт ХС із периферичних клітин у печінку здійснюють ЛПВЩ. ЛПВЩ складаються переважно з білка (Апо-А-1, Апо-А-11), меншу частку складають фосфоліпіди (30 %) та ХС (18 %). Основний білок ЛПВЩ – Апо-А-1 – зв’язується з відповідними рецепторами на мембрані. Активність зворотного транспорту ХС залежить від кількості ЛПВЩ, рецепторів до Апо-А-1 та їх пізнаваності. «Навантажені» холестерином ЛПВЩ частково транспортуються в печінку, де вони катаболізуються з утворенням жовчних кислот, частково передають його на ЛПДНЩ білком, що переносить ефіри ХС (БПЕХС), унаслідок чого ЛПДНЩ перетворюються на ЛППЩ.

Зниження рівня ХС ЛПВЩ розглядається як незалежний чинник ризику атеросклерозу, і саме співвідношення ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ визначає ризик розвитку захворювання. Тому повніше уявлення про стан ліпідного обміну можна отримати лише при визначенні холестерину окремих класів ліпопротеїдів. У клінічній практиці, зокрема й за кордоном, використовують розрахунковий метод визначення рівня холестерину різних класів. За таких умов обов’язковим є визначення трьох показників: загального холестерину, тригліцеридів і ХС ЛПВЩ. Концентрацію ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНГ визначають за формулою Friedwald:

$$\text{ХС ЛПДНЩ (мг/дл)} = \text{ТГ/5 або ХС ЛПДНЩ (ммоль/л)} = \text{ТГ/2,2};$$

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПДНЩ},$$

де ЗХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди.

Коректність використання зазначеної формули доведена при рівні тригліцеридів, що не перевищує 500 мг/дл.

Зважаючи на встановлений факт, що основним чинником розвитку атеросклерозу є підвищення рівня ХС ЛПНЩ, саме цей показник розглядають як ціль гіполіпідемічної терапії, агресивність якої залежить від вихідного та цільового рівнів показника.

У клінічній практиці при оцінці лабораторного аналізу показників ліпідного обміну в пацієнта необхідно обов’язково врахувати, хто перед нами: здорова людина без факторів ризику, пацієнт із незначним ризиком або з наявністю множинних факторів ризику, асоційованих з атеросклерозом, або хворий із клінічними проявами атеросклеротичного ураження. Відповідно до сучасних уявлень, вимоги до нормального рівня ліпідів у цих категорій пацієнтів відрізняються.

Так, у здорових із середнім ризиком цільові рівні ХСНЩ складають 2,2 ммоль/л, у пацієнтів високого ризику – 1,8 ммоль/л, у пацієнтів дуже високого ризику – 1,4 ммоль/л, у пацієнтів екстремального ризику – 1,0 ммоль/л.

Згідно з рекомендаціями, до групи хворих дуже високого ризику відносять пацієнтів, які мають:

- документовані атеросклеротичні ураження судин будь якої локалізації;
- цукровий діабет 2-го типу з ураженням органів, або з 3 великими факторами ризику, або цукровий діабет 1-го типу з анамнезом понад 20 років;
- хронічна хвороба нирок (ШКФ нижче 30);
- ризик за шкалою SCORE понад 10 %;
- СГХС з високим ризиком або з іншими факторами ризику.

Група високого ризику об’єднує хворих без ознак дуже високого ризику, які мають:

- загальний ХС понад 8 ммоль/л (310 мг/дл);
- ХС ЛПНЩ понад 4,9 ммоль/л (190 мг/дл);
- АТ понад 180/110 мм рт. ст.;
- цукровий діабет без ураження органів, з анамнезом понад 10 років;
- хронічну хворобу нирок 3 ст.;
- ризик 5–10 %.

Середній ризик:

- молоді хворі з ЦД (1-го типу до 35 років, 2-го типу до 50 років);
- ризик за шкалою SCORE 1–5 %.

Низький ризик – ризик шкалою SCORE нижче 1 %.

Проте в останні роки в рекомендаціях поряд з ХС ЛПНЩ було запропоновано ще один фактор ризику – ліпопротеїд (а).

З огляду на те, що в рекомендаціях є ЛП (а), а інформація про цей показник не є широкою, у статті ми детально зупинимось на цій темі, тим більше, що наведений клінічний приклад підтверджує важливість його визначення.

На сьогодні доведено що ЛП (а) бере участь у всіх етапах розвитку атеросклеротичної бляшки, починаючи від пошкодження ендотелію до розриву та кальцифікації бляшки. При цьому ЛП (а) безпосередньо знаходиться в бляшці, підтримує запалення, сприяє розриву бляшки та тромбоутворенню шляхом пригнічення фібринолітичної активності. Атерогенний потенціал цього ліпопротеїну доповнюється його структурною схожістю з молекулою плазміногену, що означає можливість його взаємодії з фібринолітичним каскадом. Має значення кумуляція ЛП (а) у судинній стінці, бо порівняно з ЛПНЩ він більшою мірою схильний до оксидативних змін. Упродовж останніх десятиліть у клінічних дослідженнях і мета-аналізах отримані дані про те, що ЛП (а) є значущим чинником ризику розвитку атеросклерозу і його клінічних проявів. Рівень ЛП (а) демонструє значну кореляцію з ризиком розвитку коронарного атеросклерозу, яка не залежить від інших факторів ризику, в тому числі рівня ЛПНЩ, наявності та вираження інших кардіоваскулярних факторів ризику. Виявлено суттєві та етнічні відмінності рівня ЛП (а).

Проведені перехресні дослідження підтвердили зв’язок між рівнем ЛП (а) і атеросклерозом коронарних артерій, незалежний від інших факторів ризику. Kostner і співавт. відзначили підвищення ризику в 2,3 раза у хворих із концентрацією ЛП (а) понад 50 мг/дл, а Riches і Porter показали подвоєння ризику при ЛП (а) вище 20 мг/дл.

Поряд з ураженням коронарних артерій ЛП (а) може бути чинником ризику розвитку атеросклерозу і в інших судинних басейнах, зокрема в церебральному, починаючи з рівня ЛП (а) понад 30 мг/дл.

Нещодавно було показано, що рівень ЛП (а) сироватки корелює з атеросклеротичним ураженням аорти, особливо її черевного відділу, а також із атеросклерозом коронарних артерій і ураженням аортального клапана.

На думку експертів ЄТК (2016), одноразове визначення ЛП (а) показане всім особам проміжного та високого ризику при таких умовах:

1. Ранній розвиток ССЗ.
2. Сімейна гіперхолестеринемія.
3. Ранній розвиток ССЗ і/або підвищення ЛП (а) в сімейному анамнезі.

4. Рецидив ССЗ усупереч лікуванню статинами.
5. Оцінка ефективності терапії.

Зараз з'явилася пропозиція щодо необхідності визначення ЛП (а) всім пацієнтам хоча б один раз у житті, бо його рівень генетично зумовлений та мало залежить від факторів зовнішнього середовища і терапії. Якщо показник нормальний, цього аналізу можна не повторювати, якщо ж підвищений – то доцільне використання нових препаратів, які здатні його знизити. Слід зазначити, що статини не мають суттєвого впливу на ЛП (а).

## Сучасний погляд на гіполідемічну терапію

Спільними положеннями всіх сучасних рекомендацій з первинної та вторинної профілактики є:

1. Необхідність призначення статинів як першого класу препаратів;
2. Призначення статинів важливе, але ще важливіше досягнення індивідуального цільового рівня ХС ЛПНЩ;
3. Використання дво- та трикомпонентної гіполідемічної терапії за необхідності;
4. Можливість призначення комбінованої гіполідемічної терапії на початку лікування;
5. За умови підвищення ЛП (а), додатково до статинів призначення препаратів, які здатні позитивно впливати на рівень цього показника.

Нині статини – це найбільш використовувана група препаратів, механізм дії яких пов'язаний з блокуванням ендогенного синтезу холестерину в печінці шляхом блокування ключового ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму-редуктази. Інгібування ендогенного синтезу сприяє зниженню концентрації холестерину в гепатоцитах, підвищенню активності рецепторного захоплення ЛПНЩ і зниженню вмісту холестерину в крові. Крім ефектів, які є прямим наслідком пригнічення синтезу холестерину, статинам притаманний цілий спектр інших властивостей, які не пов'язані з прямим механізмом дії – плейотропні ефекти.

Плейотропні ефекти статинів спрямовані на різні ключові ланки атерогенезу:

- поліпшення вазодилатаційної функції ендотелію;
- зниження акумуляції ефірів холестерину в макрофагах;
- підвищення стійкості ЛПНЩ до окиснення;
- активація антиоксидантного захисту в тканинах;
- зниження проліферації гладком'язових клітин;
- пригнічення експресії тканинного фактора росту;
- протизапальний ефект;
- зниження активності інгібітора тканинного активатора плазміногену;

- зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів;
- зниження рівня фібриногену та в'язкості крові;
- підвищення фібринолітичної активності.

Таке різноманіття впливу статинів на ключові моменти атерогенезу дозволило віднести цю групу препаратів не лише до гіполідемічних, а й до протиатеросклеротичних.

Статини показані всім хворим дуже високого і високого ризику та хворим середнього ризику за показаннями.

Мета-аналіз понад 170 000 пацієнтів із 26 рандомізованих досліджень статинів свідчить, що зменшення ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) забезпечує зниження загальної смертності на 10%, СС смертності – на 20%, коронарної смертності – на 20%, смертності від ускладнень в інших судинних басейнах – на 14%. Зниження рівня ХС ЛПНЩ на 2,0 і 3 ммоль/л, відповідно, знижує ризик серцево-судинної смертності на 40 і 50%. Тому мета лікування – чим нижчий ХС ЛПНЩ, тим краще.

Статини – це обов'язкова перша лінія терапії, проте, враховуючи можливість гіполідемічного ефекту препаратів та більш низькі цільові рівні ХС ЛПНЩ, часто використання монотерапії недостатньо і доцільне призначення комбінованої терапії. І передусім це комбінація статину та езитимібу (рис. 1).

Езитиміб належить до класу селективних інгібіторів всмоктування холестерину.

Езитиміб відрізняється від інших засобів, що знижують рівень холестерину, оскільки він не збільшує виведення жовчних кислот та не пригнічує синтез холестерину в печінці. Препарат рекомендований для зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), аполіпопротеїну В (апо В) і ліпопротеїнів невисокої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів із первинною гіперліпемією, змішаною гіперліпемією, сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до статинів.

Додатковим показанням до комбінованої терапії може бути ниркова недостатність, при цьому, згідно з інструкцією, корекція дози для пацієнтів із нирковою недостатністю не потрібна. На сьо-



Рис. 1. Алгоритм вибору гіполідемічної терапії

годні є багато досліджень, результати яких довели переваги комбінованої терапії у хворих із ХХН, порівняно зі статинами, не тільки за впливом на рівень ліпідів крові, але й на розвиток судинних подій. За результатами багатьох клінічних досліджень, призначення комбінованої терапії, що включає середньодозовий статин та езитиміб, не тільки забезпечує більш виразний гіполіпідемічний ефект, а й достовірно впливає на клінічний перебіг та зменшує ризик ускладнень. Така закономірність прослідковується у пацієнтів різного ризику, починаючи з первинної профілактики (корейський реєстр) і закінчуючи хворими з гострим коронарним синдромом та перкутанним втручанням (клінічні та оригінальні дослідження, польський та корейський реєстри). На підставі аналізу публікацій останніх років можна зробити висновок, що на сьогодні монотерапія статинами показана обмеженій групі хворих, у яких забезпечує досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ. У переважній більшості підхід до гіполіпідемічної терапії нагадує лікування артеріальної гіпертензії з призначенням з самого початку комбінованої терапії.

Призначення комбінації статину з езитимібом хворим із гострим коронарним синдромом та після перенесеного інфаркту міокарда довело переваги в польському реєстрі, причому було встановлено, що аби зберегти одне життя треба пролікувати 21 хворого протягом 3 років, в порівнянні з пацієнтами, що приймають лише статини.

Проте існують хворі, які потребують трикомпонентної гіполіпідемічної терапії. Передусім це хворі дуже високого ризику, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі прийому статину та езитимібу, а також, хворі екстремально високого ризику. В такому випадку доцільне додаткове призначення блокаторів PCSK9: моноклональних антитіл або препаратів таргетної терапії, які забезпечують деградацію інформаційної РНК, наприклад, інклісіран. Зниження синтезу PCSK9 сприяє відновленню рециркуляції рецепторів та, як наслідок, зниженню синтезу холестерину і рівня ХС ЛПНЩ. На сьогодні препаратами цього класу притаманний найбільш виразний гіполіпідемічний ефект – додаткове зниження рівня ХС ЛПНЩ понад 50 %.

У численних багатоцентрових дослідженнях доведено, що інклісіран здатен не тільки забезпечувати додатковий гіполіпідемічний ефект, а й достовірно впливати на частоту ускладнень, як то серцево-судинна смерть, інфаркт чи інсульт. Схема призначення препарату суттєво відрізняється від усіх інших традиційних, які ми використовували раніше. Рекомендована доза становить 284 мг інклісірану, що вводиться у вигляді одноразової

підшкірної ін'єкції: на початку лікування, потім через 3 місяці, після чого кожні 6 місяців.

На сьогодні у нас є власний успішний досвід використання інклісірану в трикомпонентній гіполіпідемічній терапії. Основними показаннями були причетність пацієнтів до групи екстремального ризику чи недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ та індивідуальні, як-то наявність тяжкого мультифокусного атеросклерозу з 10 стентами в різних ділянках, чи то значне підвищення рівня ліпопротеїду (а), в одного хворого рівень складав 548 мг/дл.

Цікаво, що препарати, які впливають на PCSK9, є першими і єдиними на сьогодні медикаментозними засобами, які здатні знижувати рівень ліпопротеїду (а), рівень якого, як зазначалося вище, є спадково детермінованим, а його зростання розглядається як великий незалежний фактор ризику. Встановлено, що зниження рівня ліпопротеїду (а) на 50 мг/дл (105 нмоль/л) забезпечує зниження МЕСЕ на 20 % протягом 5 років. Тому, на наш погляд, додатковим показанням до призначення інклісірану є і підвищення рівня ЛП (а).

Про важливість контролю рівня ЛП (а) свідчить пошук нових препаратів, здатних нормалізувати цей показник. Проводиться подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 2 ALPACAR-360, в якому вивчається ефективність Zerlasiran у 178 пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень, які мають підвищений рівень ЛП (а), тобто  $\geq 125$  нмоль/л (середній базовий рівень ЛП (а) становив приблизно 215 нмоль/л). Цей препарат впливає на інформаційну РНК ліпопротеїду (а).

Слід зазначити, що триває опрацювання нових препаратів таргетної терапії, які впливають на інформаційну РНК білків, підвищений рівень яких відіграє ключову роль у атерогенезі, як-то Апо В – Міпомерсен, антисмисловий олігонуклеотид (мРНК) Апо В 100 (затвержений FDA та EMA).

Також проводяться дослідження антисмислового олігонуклеотида Апо С-III, мутації в гені якого фенотипічно проявляються виразною гіпертригліцеридемією та ризиком панкреатиту.

Велика кількість нових препаратів таргетної терапії дисліпопротеїдемії та атеросклерозу, які сьогодні вивчаються, наводить на думку, що в майбутньому ширше впровадження генетичних досліджень та вивчення ефективності препаратів дозволить індивідуалізувати терапію і підвищити її ефективність.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Summary

### PModern ideas about the treatment of atherosclerosis

V. Y. Tseluyko

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

Atherosclerosis is characterized by accumulation of lipids in the intima of arteries, inflammatory and proliferative processes that lead to deterioration of blood flow and/or atherothrombosis. Today, it is considered a systemic disease that requires complex treatment, which depends on the risk group to which the patient belongs. The article highlights the importance of controlling the level of LP (a), which is a poorly studied factor, and the use of the drug inclisiran for hypolipidemic therapy.

**Key words:** atherosclerosis, blood vessels, control; statins, inclisiran

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2024

**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. З 2022 року Європейське товариство кардіологів виділяє два основних фактори ризику атеросклерозу:**

- а) ХС ЛПНЩ та ліпопротеїд (а);
- б) ХС ЛПНЩ та ХС-не-ЛПВЩ;
- в) ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ.

**2. На сьогодні цільовий рівень ХС ЛПНЩ для хворих дуже високого ризику складає:**

- а) 1,8 ммоль/л;
- б) 1,4 ммоль/л;
- в) 1,2 ммоль/л;
- г) 1,0 ммоль/л.

**3. На сьогодні цільовий рівень ХС ЛПНЩ для хворих екстремального ризику складає:**

- а) 1,2 ммоль/л;
- б) 1,0 ммоль/л;
- в) 0,8 ммоль/л.

**4. При недосягненні цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі лікування статинами доцільна комбінація з:**

- а) фібратами;
- б) омега-3-ПНЖК;
- в) езетимібом.

**5. Доповнення терапії статинами езетимібом не рекомендовано при:**

- а) хронічній хворобі нирок;
- б) цукровому діабеті;
- в) печінковій недостатності середнього та тяжкого ступенів.

**6. Потрійна гіполіпідемічна терапія включає:**

- а) статин+езетиміб+ інгібітор PCSK9;
- б) статин + еземіміб+ фенофібрат;
- в) статин + езетиміб + омега-3-ПНЖК.

**7. В Україні зареєстрований інгібітор PCSK9:**

- а) ліракумаб;
- б) інклісіран;
- в) зерлазіран.

**8. Механізм дії інклісірану пов'язаний**

- а) зі впливом на інформаційну РНК PCSK9;
- б) з моноклональними антитілами;
- в) з блокадою білка-переносника ефірів холестерину.



Офіційні сторінки,  
новини, коментарі

## Ліки на основі медичного канабісу: напередодні розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування

30 квітня на сайті Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України для громадського обговорення оприлюднено низку проектів постанов Уряду, що розроблені з метою виконання вимог Закону України від 31.12.2023 р. № 3528 «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів з метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування».

Оприлюднено проекти постанов:

- про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) від 04.2008 р. № 366 «Про затвердження Порядку перевезення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів на території України та оформлення необхідних документів» (далі – Порядок);
- про порядок придбання насіння рослин, включених до таблиці I Переліку, з метою провадження діяльності з їх культивування, окрім діяльності з посіву та вирощування конопель для промислових цілей.

Так, передбачається, що для культивування рослин виду мак снотворний, включених до списку № 3 таблиці I Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого постановою КМУ від 06.05.2000 р. № 770 (далі – Перелік), суб'єктами господарювання придбавається кондиційне і репродуктивне насіння сортів маку снотворного не нижче першої генерації, внесених до Державного реєстру сортів рослин, придатних для поширення в Україні, на договірних умовах у суб'єктів насінництва та розсадництва, занесених до Державного реєстру суб'єктів насінництва та розсадництва.

Також для культивування рослин роду коноплі (*Cannabis*), включених до списку № 4 таблиці I Переліку, суб'єктами господарювання купується кондиційне і сертифіковане насіння сортів рослин роду конопель (*Cannabis*) не нижче другої генерації, внесених до Державного реєстру сортів рослин, придатних для поширення в Україні, на договірних умовах у суб'єктів насінництва та розсадництва, занесених до Державного реєстру суб'єктів насінництва та розсадництва.

Змінами до Порядку пропонується, що перевезення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, конопель (далі – підконтрольних речовин) для медичних цілей, рослинної субстанції канабісу та вироблених (виготовлених) з них лікарських засобів на території України здійснюватиметься суб'єктами господарювання всіх форм власності за наявності у них ліцензії на цей вид діяльності.

Сам процес перевезення здійснюватиметься суб'єктами господарювання автомобільним або повітряним транспортом за умови забезпечення схоронності вантажу.

При цьому проектом забороняється перевезення підконтрольних речовин (за винятком прекурсорів, включених до списку № 2 таблиці IV Переліку), конопель для медичних цілей, рослинної субстанції канабісу та вироблених (виготовлених) з них препаратів залізничним транспортом та пересилання їх поштою.

Перевезення підконтрольних речовин, конопель для медичних цілей, рослинної субстанції канабісу та вироблених (виготовле-

них) з них лікарських засобів здійснюватиметься у супроводі відповідальної особи, призначеної керівником суб'єкта господарювання.

Також проектом передбачається, що перевезення наркотичних засобів та (або) психотропних речовин у формі лікарських засобів, якщо кількість діючої речовини не перевищує 10 кг (Л), у межах населеного пункту чи області може здійснюватися без залучення суб'єкта провадження охоронної діяльності. Питання охорони вантажу в дорозі вирішуватиметься керівником суб'єкта господарювання виходячи з конкретних обставин.

Однак перевезення самих підконтрольних речовин та конопель для медичних цілей, рослинної субстанції канабісу та вироблених (виготовлених) з них препаратів на території України здійснюватиметься з обов'язковим залученням суб'єкта провадження охоронної діяльності державної форми власності.

Транспортні засоби, що перевозитимуть рослину конопель для медичних цілей, рослинну субстанцію канабісу, повинні оснащуватися супутниковими системами контролю з реєстрацією та моніторингом маршруту, що дозволяє ідентифікувати та встановлювати безпосереднє місцезнаходження автомобіля.

Проектом передбачається, що перевезення підконтрольних речовин, виготовлених (вироблених) із рослин, включених до списку № 4 таблиці I Переліку, дозволятиметься здійснювати лише на замовлення або безпосередньо суб'єктам господарювання, які мають ліцензію на виробництво, виготовлення та (або) використання таких наркотичних засобів та (або) психотропних речовин.

Особа, визначена наказом керівника суб'єкта господарювання, що здійснюють відпуск (далі – уповноважена особа) вестиме облік підконтрольних речовин, конопель для медичних цілей, рослинної субстанції канабісу та вироблених (виготовлених) з них препаратів із зазначенням у журналі за формою, встановленою суб'єктом господарювання: загальної маси; кількості місць; кінцевого пункту призначення; номера і дати підписання товарно-транспортної накладної; коду ЄДРПОУ; найменування отримувача.

Також уповноважена особа під час відпуску (приймання) для перевезення підконтрольних речовин, конопель для медичних цілей, рослинної субстанції канабісу та вироблених (виготовлених) з них лікарських засобів зобов'язуватиметься перевірити його обґрунтованість та відповідність їх кількості відомостям, наведеним у супровідних документах, правильність їх маркування і пакування та підписати відповідні облікові документи.

У разі ухвалення цих постанов вони набудуть чинності 16 серпня 2024 р.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»



# Розроблено проект Положення щодо електронної інформаційної системи обліку канабісу для медичних цілей

Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) 26 квітня 2024 р. для громадського обговорення оприлюднило проект постанови Кабінету Міністрів України, яким пропонується затвердити Положення про електронну інформаційну систему обліку вирощених рослин конопель для медичних цілей, переміщення таких рослин, продуктів їх переробки, рослинної субстанції канабісу, вироблених (виготовлених) із них лікарських засобів на всіх етапах обігу та порядок її функціонування (далі – проект Постанови).

## Пропоновані загальні положення

Положення про електронну інформаційну систему обліку вирощених рослин конопель для медичних цілей, переміщення таких рослин, продуктів їх переробки, рослинної субстанції канабісу, вироблених (виготовлених) із них лікарських засобів на всіх етапах обігу та порядок її функціонування (далі – електронна система) визначатиме безпосередньо порядок функціонування цієї системи, а також порядок, строки та обсяги інформації, яку суб'єкти обліку зобов'язані будувати вносити до електронної системи.

**Важливо:** дія Положення не поширюватиметься на діяльність із посіву та вирощування конопель для промислових цілей, їх переробки та обігу.

Власником, держателем та адміністратором електронної системи визначено Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба). Доступ до електронної системи та користування її інформаційними ресурсами здійснюватиметься на безоплатній основі.

## Електронна система

Електронну систему пропонується запровадити, зокрема, задля:

1. Для відстежування обігу конопель для медичних цілей, продуктів їх переробки, рослинної субстанції канабісу, вироблених (виготовлених) із них лікарських засобів (далі – ліки на основі медичного канабісу).

2. Автоматизації здійснення обліку під час обігу ліків на основі медичного канабісу.

3. Автоматизації організації та здійснення державного контролю у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів (далі – підконтрольних речовин), вироблених із конопель для медичних цілей.

4. Можливості створення, перегляду, відправлення, прийняття, збирання, внесення, накопичення, обробки, використання, розгляду, зберігання, захисту, автоматичного аналізу, обліку та надання інформації, що внесені до електронної системи тощо.

Разом з тим, електронна система збиратиме та оброблятиме інформацію про:

- користувачів, які зареєстровані в системі;
- об'єкти обліку, операції щодо яких зареєстровані в електронній системі, їх характеристики та властивості в обсязі, який визначено цим Положенням;
- операції, що підлягають обліку, які зареєстровані в електронній системі;
- квоти, визначені Урядом;

- подані суб'єктами обліку в електронній системі акти інвентаризації, баланси товарно-матеріальних цінностей, звіти.

Інформація, відомості/дані вноситимуться в електронну систему українською мовою. Якщо використання літер української мови призводитиме до спотворення інформації, можливе використання латинських літер, розділових знаків та символів, арабських та римських цифр.

## Об'єкти та операції обліку

Проектом визначено 14 об'єктів обліку в електронній системі, серед них насіння, посадковий матеріал, рослини, врожай, рослинна сировина конопель для медичних цілей, готові ліки, вироблені з конопель для медичних цілей, продуктів їх переробки, рослинної субстанції канабісу, внутрішньоаптечні заготовки тощо.

**Важливо:** фармакопейні стандартні зразки не будуть об'єктами обліку в електронній системі.

Кожний об'єкт обліку матиме свою одиницю виміру. В електронній системі передбачається існування таких одиниць виміру: одиниця фасованої продукції (об'єкта обліку), упаковка, штука, серія та партія.

Разом із тим, обліку в електронній системі підлягатимуть наступні операції з об'єктами обліку (всього визначено 31 операцію), зокрема:

- відправка зразків об'єкта обліку на лабораторне випробування (дослідження);
- маркування одиниць фасованої рослинної субстанції канабісу унікальними електронними ідентифікаторами;
- виготовлення внутрішньоаптечної заготовки в умовах аптеки;
- виготовлення препарату в умовах аптеки;
- відпуск в аптеці готових ліків та ліків, виготовлених в умовах аптеки тощо.

Суб'єкти обліку будуть зобов'язані здійснювати реєстрацію кожної проведеної операції, що підлягатиме обліку, протягом 5 календарних днів із моменту закінчення такої операції.

Окрім того, задля відстежування обігу об'єктів обліку кожна одиниця виміру такого об'єкта матиме в електронній системі унікальний номер. Такий номер суб'єкти обліку зобов'язані будувати присвоювати під час реєстрації операцій, що підлягають обліку, та маркувати ним відповідну одиницю виміру об'єкта обліку.

Унікальним номером серії та партії:

- готового препарату – буде відповідний номер серії та партії, який створюється та присвоюється виробником цього лікарського засобу самостійно;
- рослинної субстанції канабісу – буде відповідний номер серії та партії, який створюється та присвоюється виробником рослинної субстанції самостійно;

- внутрішньоаптечної заготовки – буде відповідний номер серії, який створюється та присвоюється суб'єктом обліку, який її виготовив, самостійно.

Унікальним номером одиниці виміру об'єкта обліку, що ввозиться на територію України, окрім одиниць фасованої рослинної субстанції канабісу, буде номер, який був їй присвоєний перед таким ввезенням та зазначений у документах, необхідних для здійснення митного контролю та митного оформлення такого об'єкта.

Якщо такий номер відсутній, суб'єкт обліку зобов'язується створити та присвоїти одиниці виміру об'єкта обліку унікальний електронний ідентифікатор під час реєстрації відповідної операції.

Надалі у проекті Положення описується процес реєстрації в Реєстрі операцій, що підлягають обліку (далі – Реєстр), згаданих вище операцій. Для прикладу розглянемо запропоновану проектом процедуру реєстрації операцій з виготовлення лікарського засобу в умовах аптеки.

Під час реєстрації суб'єкт обліку вноситиме до Реєстру, зокрема, такі відомості про операцію з виготовлення лікарського засобу в умовах аптеки:

- номер електронного рецепта або реквізити замовлення медичного закладу, на підставі якого буде виготовлено лікарський засіб;
- види об'єктів обліку, що будуть використані для виготовлення препарату;
- унікальні номери одиниць виміру кожного об'єкта обліку, що будуть використані для виготовлення лікарського засобу;
- унікальний номер партії та обсяги партії відходів тощо.

Якщо виготовлення препарату буде здійснюватися за рецептом, суб'єкт обліку додатково вноситиме до Реєстру такі відомості: назва, форма випуску, дозування, загальний обсяг, унікальні номери фасованих одиниць та обсяг кожної фасованої одиниці лікарського засобу, що буде виготовлений.

Якщо ж виготовлення лікарського засобу здійснюватиметься за замовленням лікарні, суб'єкт обліку вноситиме до Реєстру

відомості, як при виготовленні ліків за рецептом, та додатково вказуватиме кількість виготовлених препаратів.

## Квотування

Відомості щодо наявності та розміру квот, визначених Урядом, вноситимуться Держлікслужбою в електронну систему. Внаслідок реєстрації операцій, що підлягатимуть обліку, електронною системою проводитиметься автоматичний підрахунок таких операцій та об'єктів обліку, які виникатимуть унаслідок відповідних операцій щодо кожного суб'єкта обліку, щодо якого буде визначено квоти.

За допомогою електронної системи суб'єкти обліку матимуть можливість відслідковувати відповідні квоти, їх межі, обсяги дозволених операцій до досягнення межі квоти, а також можливість здійснювати подальші реєстрації операцій, що підлягатимуть обліку в електронній системі. Якщо в результаті реєстрації операцій, що підлягатимуть обліку, здійснюватиметься перевищення квоти, суб'єкту обліку, а також Держлікслужбі надсилатиметься відповідне сповіщення.

Окрім того, проектом постанови на Держлікслужбу покладається зобов'язання з 01.10.2024 р. забезпечити функціонування Реєстру операцій, що підлягають обліку в електронній інформаційній системі обліку вирощених рослин конопель для медичних цілей, переміщення таких рослин, продуктів їх переробки, рослинної субстанції канабісу, вироблених (виготовлених) із них лікарських засобів, на всіх етапах обігу.

У разі ухвалення постанови вона набуде чинності одночасно із введенням у дію Закону України від 21.12.2023 р. № 3528-IX.

Пропозиції та зауваження щодо проекту акта необхідно надсилати протягом 30 днів із дати публікації на адресу МОЗ у письмовому або електронному вигляді у формі порівняльної таблиці за адресою: вул. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, Директорат із розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я, тел.: (044) 253-33-31, e-mail: d.v.brativnyuk@mof.gov.ua.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

## Дієтичні добавки: продукти харчування чи ліки?

**Дієтичні добавки займають значний сегмент на ринку в Україні, обсяги їх аптечного продажу зростають значно вищими темпами, ніж інші категорії товарів «аптечного кошика». Але чим зумовлена така схильність у споживачів до цього продукту? Щоб відповісти на це питання, слід розмежувати поняття «дієтичні добавки» та «лікарські засоби» і визначити чинники, що відрізняють ці дві категорії аптечного асортименту.**

Варто наголосити, що в українському законодавстві сьогодні не існує такого терміну як «біологічно активна добавка», але є «дієтична добавка».

Дієтична добавка – харчовий продукт, який є концентрованим джерелом поживних речовин (у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин) або інших речовин з поживним або фізіологічним ефектом, що виготовляється у формі пігулок, пастилок, саше, ампул із рідинами, пляшок для крапельного дозування чи в інших формах рідин та/або порошоків, призначений для споживання в невеликій визначеній кількості, та споживається як доповнення до звичайного

харчового раціону окремо або в комбінації з іншими харчовими продуктами.

У рекламі товарів та методів, що не належать до лікарських засобів, медичних виробів, методів профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, а також у рекламі харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок забороняється посилатися на те, що вони мають лікувальні властивості. На противагу дієтичним добавкам, лікарський засіб – це будь-яка речовина або комбінація речовин, які чинять фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію та застосовуються або вводяться людині у відповідній лікарській

формі для лікування чи профілактики захворювань людини або з метою відновлення, покращення чи зміни фізіологічних функцій.

Актуалізуючи інформацію про дієтичні добавки, варто звернути увагу й на такі поняття, як «біологічно активні речовини» та «поживні речовини».

Що стосується біологічно активних речовин (БАР), то вони є фітохімічними сполуками, які внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей виявляють певну специфічну активність і виконують, змінюють або впливають на каталітичну (ферменти, вітаміни, коферменти), енергетичну (вуглеводи, ліпіди), пластичну (вуглеводи, ліпіди, білки), регуляторну (гормони, пептиди) або інші функції в організмі, сприяючи зміцненню здоров'я. Однією з найважливіших властивостей БАР є їх біологічна активність – це біохімічні, фізіологічні, генетичні та інші зміни, що відбуваються у живих клітинах та організмі в результаті їх дії. З метою класифікації усі БАР поділяють на ендогенні та екзогенні.

Поживні речовини (нутриєнти) – це хімічні речовини, необхідні організму для підтримки основних функцій, які класифікують на шість груп, необхідних для здоров'я людини: вуглеводи, жири, білки, вітаміни, мінерали та вода. Вуглеводи, ліпіди та білки вважаються макроелементами і є джерелом енергії; вітаміни та мінерали вважаються мікроелементами і відіграють важливу роль у метаболізмі.

Отже, поживні речовини безпосередньо забезпечують організм енергією та будівельним матеріалом, тоді як БАР впливають на різні функції організму та можуть покращувати його стан.

Попри те, що дієтичні добавки не є лікарським засобом, вони, як вказано в законі, є «концентрованим джерелом поживних речовин». Тобто, вживаючи дієтичні добавки, які є джерелом тих чи інших поживних речовин, людина може частково покрити потребу в нутрієнтах, що необхідні для росту, розвитку, підтримки життєдіяльності та відновлення енергії.

Варто зауважити, що збалансований раціон харчування, який містить достатню кількість поживних речовин, та здоровий спосіб життя є важливими аспектами профілактики захворювань.

Таким чином можемо підсумувати, що якщо людина хворіє і їй потрібне лікування, то вона має обирати лікарський засіб, а коли вона здорова, але бажає просто підтримати свій організм, додатково збагативши раціон харчування поживними речовинами, – можуть стати в нагоді дієтичні добавки. А от визначати, шкоду чи користь приносять дієтичні добавки, не зовсім правильно, адже вони є продуктами харчування, що забезпечують функціонування організму і не мають будь-яких терапевтичних ефектів.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

## Чи може їжа бути ліками?

**Люди з давніх часів використовували різні природні речовини, такі як трави, гриби та інші рослинні матеріали, для терапії та профілактики захворювань. Зокрема й ті, що містять рекомендації зі здорового харчування та додаткового споживання дієтичних продуктів, що можуть принести певну користь для організму.**

Першою збереженою письмовою згадкою, датованою 2800 р. до н. е., є праці Шень Нунга Пен Цао, в яких охарактеризовано китайські традиції лікування травами.

У близько 1500 р. до н. е. єгиптяни створили папірус Еберса, в якому містився опис того, як працює кровоносна система людини, включно з наявністю кровоносних судин і функціонуванням людського серця, а індійська «Аюрведа» заохочувала до інтеграції в життя людини йоги, астрології та трав'яних добавок для підтримки здоров'я.

У близько 400 р. до н. е. грецький лікар Гіппократ наголошував на важливій ролі харчування, фізичних вправ і щастя в якості наріжних каменів здоров'я. Ця концепція лягла в основу його відомої тези «Нехай їжа стане вашими ліками, інакше ліки стануть вашою їжею». Інший відомий грек, Гален, створив систему класифікації, яка поєднувала хвороби з лікарськими рослинами. Лікування травами поширилося і в арабських країнах, кульмінацією чого стало створення канону медицини від Авіценни.

Між 1200 і 1800 рр. н. е. Європою поширювалася «чорна смерть» (чума), для лікування якої, поряд із тодішніми «сучасними» терапевтичними методами, такими як кровопускання та прийом миш'яку і ртуті, широко використовували трав'яні збори. Десь у той же час у своїх проповідях англійський богослов Чарльз Уєслі розповідав про користь від збалансованого харчування, дотримання гігієни та терапії травами, а також наголошував, що вони є основою здорового способу життя.

Частина давніх терапевтичних практик застосовуються й нині та є сукупністю знань, навичок і практик, заснованих на теоріях, віруваннях і досвіді представників різних культур та, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є основою традиційної медицини. Але чи можна віднести до її числа дієтичні добавки, адже, як вказує історія, походження та сфера використання низки інгредієнтів у їх складі (наприклад, екстрактів трав) сягає своїм корінням глибоко в давнину?

У 1989 р. Конгрес США створив Управління альтернативної медицини в межах Національного інституту здоров'я для заохочення наукових досліджень у галузі традиційної та фітомедицини. У той час не існувало загальної, визнаної на міжнародному рівні нормативної бази, яка б регулювала використання фітопрепаратів, а те, що, наприклад, називали «ліками рослинного походження», зазвичай продавалося як харчові добавки. Відповідно до ухваленого в США Закону про дієтичні добавки (Dietary Supplement Health and Education Act – DSHEA) у 1994 р., номенклатура будь-яких трав, ботанічних і природних концентратів, метаболітів і компонентів екстракту отримала назву «дієтичної добавки». Відтоді добавки ввійшли в обіг не лише в США, а й швидкими темпами поширилися в усьому світі. Варто зазначити, що ці продукти користуються попитом в Америці й досі: їх, як зафіксовано в дослідженнях, споживають з метою «поліпшення» або «підтримки» загально-го здоров'я. При тому в 23 % всіх випадків ці дієтичні продукти рекомендують до споживання пацієнтам медичні працівники.

Щодо нашої держави, то у 1997 р. ухвалено Закон України «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» (далі – Закон), де речовини або їх суміші, що використовуються для надання раціону харчування спеціальних лікувальних чи лікувально-профілактичних властивостей, називають «біологічно активними добавками». Із часом «біологічно активними добавками», пізніше – «біологічно активними харчовими добавками», почали називати спеціальні харчові продукти, призначені для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування чи харчових продуктів із метою надання їм дієтичних, оздоровчих, профілактичних властивостей для забезпечення нормальних та відновлення порушених функцій організму людини. У 2005 р. вперше визначено термін «дієтична добавка», яким було названо вітамінні, вітамінно-мінеральні або трав'яні добавки окремо та/або поєднано у формі пігулок, таблеток, порошків, що приймаються перорально разом з їжею або додаються до їжі в межах фізіологічних норм, для додаткового, порівняно зі звичайним харчуванням, споживання цих речовин.

Сучасну «огранку» дієтична добавка отримала у жовтні 2023 р. – в останній редакції Закону, де визначено, що «це харчовий продукт, який є концентрованим джерелом поживних речовин (зокрема, білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин) або інших речовин з поживним або фізіологічним ефектом, що виготовляється у формі капсул, пастилок, пігулок та саше, ампул з рідинами, пляшок для крапельного дозування чи в інших формах рідин та/або порошків, призначений для споживання в невеликих визначених кількостях, що споживається як доповнення до звичайного харчового раціону окремо або в комбінації з іншими харчовими продуктами».

Для цих добавок встановлені гігієнічні вимоги до дієтичних добавок, в додатку до яких наведено переліки вітамінів і мінералів та їх форм, дозволених до використання при виробництві. Зокрема, мінімальний вміст кожного вітаміну та мінеральної речовини в рекомендованій щоденній кількості (порції) дієтичної добавки повинен становити не менше 15 % від рекомендованої (референсної) щоденної кількості споживання (добової потреби) вітаміну або мінеральної речовини, а максимальний вміст окремих поживних або інших речовин, що характеризують продукт або які вказують на їх походження, має бути науково обґрунтований та встановлюватися, виходячи з:

- максимально безпечних рівнів, встановлених шляхом наукової оцінки ризику на підставі наукових даних з урахуванням, якщо це потрібно, різного ступеня чутливості у різних груп споживачів;
- надходження поживних речовин з інших джерел харчування;
- норм фізіологічних потреб населення в основних харчових речовинах.

Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України затверджені норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії.

Оскільки спосіб життя сучасного суспільства та структура харчування не можуть повна забезпечити організм людини усіма необхідними поживними речовинами, це стимулює шукати альтернативу та, імовірно, зумовлює підвищену зацікавленість населення дієтичними добавками. Але попри те, що ці продукти можуть містити широкий спектр поживних речовин та інших інгредієнтів, що вважаються потрібними або корисними для харчування та оптимізації

функціонування органів та систем організму людини, вони, на відміну від лікарських засобів, не мають терапевтичної дії. А основною характеристикою, що зумовлює рекомендації до їх споживання, є склад продукту, який зазвичай включає вітаміни, мінерали, рослинні компоненти (листя, квітки, плоди, насіння, корені та інші частини рослин, препарати на їх основі, такі як екстракти), а також інші БАР.

Наразі відомо про значну кількість біологічно активних сполук, одні з яких регулюють процеси обміну речовин, росту й розвитку організмів, інші є засобом впливу на особин свого або інших видів тощо, тобто люди постійно перебувають під впливом низки БАР, що здатні проявляти різноманітну «біологічну активність» – взаємодію речовини з організмом, що зумовлює відповідь організму на цю дію, наприклад, заспокійливий ефект, зниження температури тіла, наркотична ейфорія тощо. Цікаво дізнатися, що заоханість – це не що інше, як прояв біологічної активності таких БАР, як гормони. Тобто БАР – це речовини, які можуть міститися в дієтичних добавках та зумовлювати певні лікувальні властивості.

Попри відсутність у дієтичних добавках будь-яких терапевтичних характеристик, встановлено, що, зокрема, в Україні їх вживають 72 % з кількості усіх опитаних, а очікуваний ефект відмічають 65 % респондентів. Також фіксується тенденція до підвищення попиту – в аналітичних даних виявлено, що протягом останнього року продаж дієтичних добавок в Україні продовжує невпинно зростати. Однак актуальним залишається питання їх стандартизації та контролю якості.

Дієтичним добавкам не потрібна реєстрація згідно із законодавчими нормами, на відміну від лікарських засобів, які проходять державну реєстрацію – обов'язкову процедуру з допуску до застосування препаратів в Україні, яка включає подання низки документів (реєстраційного досяє, документів щодо дотримання стандартів якості та фармаконадзора).

Дієтичні добавки можна рекламувати без обмежень, за умови, що не буде вказано, що вони мають лікувальні властивості, а для виведення їх на ринок достатнім є наявність технічних умов (ТУ) – нормативного документа, що містить інформацію про призначення та склад, а також протоколу про проведення лабораторних досліджень щодо відсутності екологічних забруднювачів. Реальний склад та властивості дієтичних добавок, заявлені виробником, на відміну від лікарських засобів, не потребують перевірки: не обов'язкове проведення доклінічних і клінічних досліджень, а також доказів щодо «ефективності» та реєстрації побічних реакцій з препаратами. Достатньо, щоб вони відповідали положенням про маркування харчових продуктів.

Окрім того, експериментально встановлено, що до складу дієтичних добавок можуть входити речовини, які не заявлені на етикетці або заявлені в кількості, що не відповідає реальному вмісту цієї речовини, та виявлено, що 63 % усіх зразків дієтичних добавок залежно від функціонального призначення містять незадекларовані компоненти, що можуть становити значні ризики для здоров'я населення.

Тож корисно чи шкідливо вживати дієтичні добавки – питання риторичне. Дієтичні добавки за своєю суттю є харчовим доповненням, «їжею», що може частково покривати фізіологічні потреби організму в певних нутрієнтах. У цьому контексті, вірогідно, є і ймовірна користь, але про реальну наявність у їх складі поживних речовин або будь-яких інших незаявлених компонентів, що, можливо, будуть навіть шкодити, людина може лише здогадуватись.

**Підготовлено ТОВ «Медікс груп»**

## ВООЗ дослідила споживання алкоголю в Україні

**За даними соціологічного опитування, проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) серед дорослого населення віком 18+ в Україні (проводилось із 24 листопада по 8 грудня 2023 р.), 77,4 % респондентів вживали алкоголь протягом останніх 12 місяців. Серед чоловіків цей показник трохи вищий, ніж серед жінок, – 80,1 та 75,2% відповідно.**

Розрахунковий показник середньодобового споживання на один календарний день становить 8,5 г чистого спирту. У чоловіків цей показник оцінюється у 14,7 г, у жінок – 3,1 г. Розраховано на основі даних про об'єм випитого, тип алкоголю та структуру споживання за останні 12 місяців.

У групах із вищим соціально-економічним статусом (за освітою і доходом) поширеність вживання алкоголю зазвичай вища, однак їй притаманні інші моделі поведінки, порівняно з людьми із нижчим соціально-економічним статусом. Для останніх характерні вища частота та більший об'єм споживання алкоголю.

22,6 % респондентів зазначили, що не вживали алкоголь протягом останніх 12 місяців. З них 10,7 % – ніколи, 11,9 % – раніше вживали, але припинили.

Частка тих, хто зменшив споживання алкоголю від початку повномасштабної війни, значно перевищила частку тих, хто збільшив його вживання. 21,5 % тих, хто коли-небудь вживав алкоголь, повідомили про зменшення його вживання, а 6,8 % взагалі припинили вживати. Лише 5,5 % почали пити більше, а 2,9 % повернулися до споживання алкоголю після періоду утримання. 15,0 % активних споживачів алкоголю повідомили, що відчували його шкідливий вплив, зокрема на здоров'я (9,5 %) або добробут (6,2 %).

Як свідчать дані ВООЗ, жоден рівень споживання алкоголю не є безпечним для здоров'я, бо алкоголь є токсичною психоактивною речовиною і може викликати залежність. Алкогольні напої та етанол в алкогольних напоях класифіковані Міжнародним агентством із дослідження раку (International Agency for Research on Cancer) як канцерогени групи 1 – це група найвищого ризику, до якої також входить споживання тютюну та тютюновий дим.

Етанол може зумовлювати розвиток онкологічних захворювань через біологічні механізми, оскільки сполука розпадається в організмі, а це означає, що будь-який алкогольний напій, незалежно від його ціни та якості, може становити ризик розвитку онкопатології. Половина всіх онкологічних захворювань, пов'язаних із вживанням алкоголю, в Європейському регіоні ВООЗ пов'язані із «легким» і «помірним» споживанням алкоголю – менше 1,5 л вина або менше 3,5 л пива на тиждень.

За даними Світового банку за 2019 р., країною із найвищим рівнем споживання алкоголю на душу населення є Румунія (17,0 л чистого спирту на рік). В Україні цей показник становив 8,7 л. Середній показник у світі оцінюється у 5,4 л на душу населення на рік. У ЄС цей показник становить 11 л, Північній Америці – 9,6 л, в Азійсько-Тихоокеанському регіоні – 5,4 л.

Підготовлено ТОВ «Медікс груп»

# 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 роздруківці; 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 внесенні 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.



# Живи активно!

## ПРОЕКТ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ПРО ЗДОРОВИЙ СПОСІБ ЖИТТЯ



Маєте багато запитань від пацієнтів?  
Це забирає багато вашого робочого часу?  
Ми відповідаємо на запитання замість вас!

Рекомендуйте  
пацієнтам портал  
«ЖИВИ АКТИВНО!»



<http://zhyvyaktyvno.org>  
[www.facebook.com/zhyvyaktyvno.org](http://www.facebook.com/zhyvyaktyvno.org)

