

- Методи скринінгу колоректального раку: оновлення 2023 року
- Досвід пацієнтів щодо панкреатичної ферментозамісної терапії для лікування екзокринної недостатності підшлункової залози в реальній клінічній практиці
- Роль дієти з низьким вмістом FODMAP у разі синдрому подразненого кишківника



Abbott

Гептрал®
Адеметонін

ГЕПТРАЛ® – РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ
МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ
ВЖЕ НА 7-Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,7,9}

Доведено швидко та надовго*
знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття
гепатогенної втоми при ВПХ**,*1-9



Відновлює структуру
та функцію печінки³⁻⁵



Співільное прогресування
хронічного гепатиту^{**7-8}



Ефект може зберігатися
до 3-х місяців після прийому⁵

КОРТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (ГЕПТРАЛ®)

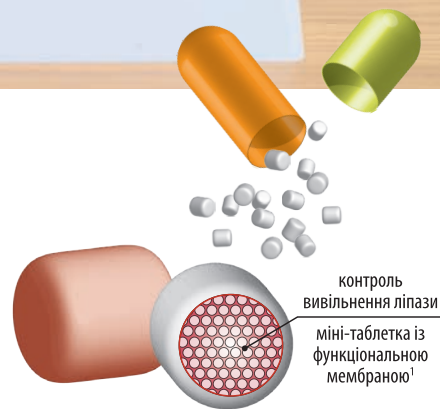
Регістраційне посвідчення МДЗ України № UA/6993/01/02 дієсно безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 940 мг адеметоніну 1,4-бітадицилфенату, що відповідає 500 мг катіону адеметоніну. **Фармакотерапевтична група:** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A15A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишківникові. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньочеревний холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та широкі печінки; ангіризм печінкової холестази у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якої складової препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм амінокислот та/або сприяють токсичності та/або передозуванню (наприклад, недостатність цитратного-білії синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та їжею зазвичай.** Поглинання препарату може бути порушено при застосуванні адеметоніну одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), протипаралітиками та рослинними засобами, що мають трифенілічні. **Обмежені застереження.** Слід контролювати дієти харчування у пацієнтів з хронічним або черепно-мозковим гіперамініемією, які застосовують таблетки адеметоніну. Обмежені недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліати) може спричинити зменшення концентрації адеметоніну, пацієнти з глибокою анемією, захворюваннями печінки, вагітні або жінки, що мають вагітність, повинні регулярно проводити аналіз крові для перевірки показників рівня цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметоніну. **Препарат не призначений для лікування депресивних розладів,** які можуть застосовуватися для лікування внутрішньочеревного холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно врахувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметонін не рекомендується для застосування пацієнтам із безпосереднім пошкодженням печінки, у яких відбувся період від депресії до повної або часткової ремісії. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у глибокій стадії хвороби, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметонін впливає на імунізаційний аналіз самої крові, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемоглобіну у крові у пацієнтів, які приймають адеметонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати альтернативні методи визначення рівня гемоглобіну у крові. Нерівна недостатність, повільна обробка клінічних даних щодо застосування адеметоніну пацієнтами з нерівною недостатністю. Таким пацієнтам адеметонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у хворих на доброякісну та пухлинну хронічну захворювання печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінки, які приймають адеметонін у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметонін слід застосовувати лише у разі інтенсивної потреби в лішенні, якщо триместр вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу у застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподіляти на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Пероральна (всередину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на день. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньочеревна або внутрішньовенна доза рекомендована для стабілізації 5-12 мг/кг маси тіла на день впродовж двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Підтримочна терапія. Застосовувати перорально (всередину): 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова підтримочна доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням навантаження в об'єму лікування препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки потрібно спеціально обробити, які розчиняються тільки в кишечнику, завдяки чому адеметонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого засвоєння і повного парентерального ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетки Гептрал® слід вживати з більшою безпосередньою період прийому. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтого (через порушення цілісності аномальної обробки), рекомендується утриматися від їх застосування. Для внутрішньочеревного або внутрішньовенного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньочеревного введення необхідну дозу адеметоніну потрібно додати розв'язку у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Неприємні смакові розчини можуть виникнути. Адеметонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчиняти, що містить іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Дієти.** Бесексина та ефективність застосування адеметоніну дієти не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астмія, тривожність, безсоння, сюртемі, інші побічні реакції, дієти, у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. Категорія відрізняється. За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишківникові по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

*Учасники та надовго вважали на увазі в 7-й день терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 місяці після закінчення клінічних досліджень. **Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП. *** У пацієнтів з хронічним захворюванням печінки з ВПХ, ВПХ – внутрішньочеревний холестаз, ХЗП – хронічне захворювання печінки. **Література.** 1. Frezza M, Surrenti C, Manolli G, et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* / *Gastroenterol.* 1990;99:211-215. 2. Nureldin, Maren, Sunde Sander-Schulz, and Jose M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." *World Journal of Hepatology* 12.2 (2020): 46. 3. Frezza M, et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* / *Gastroenterol.* 1990;99:211-215. 4. Подимова С.Д. Адеметонін: фармакологічне ефекти та клінічне застосування препарату. РМБ. №3.1 від 15.06.2010. 5. "Розуміння цитратного" і адеметоніну / Н. Б. Гербурці, П. П. Фомченко, О. А. Гайдаров, Г. М. Луценко, Н. Б. Беленка, А. М. Антонів / *Современная гастроэнтерология*. -2014. - № 6. - С. 106-120. 7. Fothergill G et al. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348. 8. Александрова Т. М., Бабак О. Р. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ / *Український журнал медицини, біології та спорту* -2020. - Том 5. № 6 (28). 9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, дієти та їжі в системі АТХ. Для додаткової інформації зверніться до ТОВ «Абботт Україна», 01010, м. Київ, вул. Князя Острозького, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498-60-80. Інформація призначена для медичної / фармацевтичної практичної, для поширення на семінари, конференції, симпозіуми з медичної тематики.

Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози,
що супроводжуються порушенням травлення.²

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.

МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Склад: діюча речовина: порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® капсули 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопії), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® капсули 25000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® капсули 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® капсули 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією² для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 No 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

¹ Eurand Minitabs - the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Panngrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med.2010;40(2):21-8. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України No 527 від 25.02.2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02. UA-Mez-02-2024-V1 _press. Затв. 23.02.2024.

ВИРОБНИК - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» - м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Засновники: ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
Полтавський державний медичний університет
Випускається з грудня 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

І.М. Скрипник
(президент ГО «Українська
гастроентерологічна асоціація»,
проректор з науково-педагогічної
роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої
медицини № 1 Полтавського
державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Г.А. Анохіна (м. Київ)
М.Ю. Бабаніна (м. Полтава)
О.Є. Гриднєв (м. Харків)
Н.Б. Губергріц (м. Одеса)
А.Е. Дорофєєв (м. Київ)
Н.В. Драгомирецька (м. Одеса)
В.М. Ждан (м. Полтава)
Л.В. Журавльова (м. Харків)
М.П. Захараш (м. Київ)
Т.І. Коваль (м. Полтава)

О.В. Колеснікова (м. Харків)
Г.С. Маслова (м. Полтава)
Г.В. Осьодло (м. Київ)
І.Г. Палій (м. Вінниця)
С.М. Ткач (м. Київ)
Н.В. Харченко (м. Київ)
Г.Д. Фадєєнко (м. Харків)
О.І. Федів (м. Чернівці)
О.Ю. Філіппова (м. Дніпро)
О.В. Швець (м. Київ)
М.Б. Щербиніна (м. Дніпро)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 11.06.2024 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік





*В дитинство хочу, там усе моє.
В дитинстві ми – великі Магеллани.
В дитинстві відкриваєш материк,
Котрий назветься потім –
Батьківщина.*

*А поки що, маленький папуас,
я відкриваю стежечку і квітку.
Мені цвіте люпин.*

*Мені співає пташечка.
Мене гукнув далекий пароплав.*

Ліна Костенко



У номері:

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 5 Рекомендації Європейської організації з хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту щодо позакишкових проявів запальних хвороб кишківника. Частина 1
- 22 Фармакотерапія хронічного ідіопатичного закрепу. Рекомендації для клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації та Американського коледжу гастроентерології
- 40 Клінічні рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) щодо «гостра-на-хронічну» печінкової недостатності

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 10 Досвід пацієнтів щодо панкреатичної ферментозамісної терапії для лікування екзокринної недостатності підшлункової залози в реальній клінічній практиці

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 13 Роль дієти з низьким вмістом FODMAP у разі синдрому подразненого кишківника

ВЕБІНАР

- 16 Case challenge «Лікування пацієнта з метаболічно-асоційованим стеатогепатитом»: погляди гастроентеролога, ендокринолога та кардіолога

GASTROREVIEW

- 26 Кишкова мікробіота й антибіотикотерапія неонкологічних захворювань гепатобіліарної системи та панкреатичної залози
- 50 Діарейний синдром: який антидіарейний засіб обрати? Пошук відповіді в доказовій базі та міжнародних рекомендаціях

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

- 31 Методи скринінгу колоректального раку: оновлення 2023 року

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 36 Рациональне призначення ферментів підшлункової залози пацієнтам із раком підшлункової залози

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ З ХВОРОБИ КРОНА ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ ЩОДО ПОЗАКИШКОВИХ ПРОЯВІВ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ КИШКІВНИКА

Частина 1

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Майже в 50% пацієнтів із запальними хворобами кишківника (ЗХК) розвивається щонайменше один позакишковий прояв (ПКП). ПКП можуть виникати в будь-якій системі органів і асоціюються з підвищенням захворюваності та смертності (в разі первинного склерозивного холангіту чи венозної тромбоемболії – ВТЕ). Загалом ПКП поділяють на класичні, які виникають унаслідок активації запалення у віддалених від кишківника ділянках, наслідки системного запалення, наслідки лікування ЗХК та більш віддалено асоційовані патології (рис. 1).

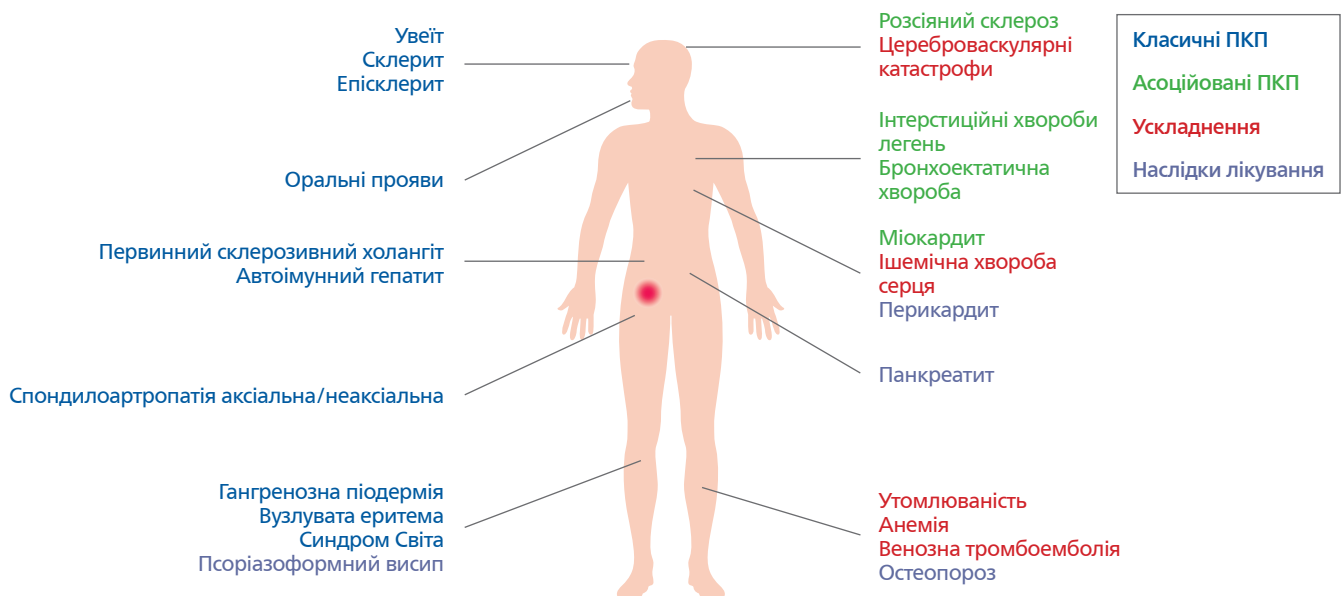


Рис. 1. ПКП у разі ЗХК

Патофізіологія позакишкового запалення повністю не з'ясована. Потенційними його причинами є поширення імуноопосередкованої відповіді на інші органи, зміни мікробіому кишківника, генетична схильність.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ПКП

Консенсусне твердження 1. Тромботичні події більш ніж удвічі частіше виникають в осіб із ЗХК порівняно із загальною популяцією. Поширеність

їх у разі неспецифічного виразкового коліту (НВК) та хвороби Крона (ХК) є однаковою. Найвагомішими чинниками ризику виступають активне захворювання, госпіталізація та проведення хірургічного втручання.

Коментар. Незважаючи на вдосконалення лікування ЗХК, ризик ВТЕ в цих хворих, за даними нещодавніх метааналізів, відповідає давнішим результатам. Тромботичний ризик є однаковим для осіб із НВК та ХК, а також для чоловіків і жінок. Чинниками ризику тромбозу є попередній анамнез тромботичних подій, вагітність, уживання контрацептивів тощо.

Консенсусне твердження 2.1. Пацієнтам із ЗХК, госпіталізованим із приводу гострого захворювання або великого хірургічного втручання, протягом стаціонарного лікування рекомендовано призначати профілактичні дози низькомолекулярного гепарину або фондапаринуксу. Пацієнтам із ЗХК, яким було проведено велике хірургічне втручання, треба призначати профілактичні дози низькомолекулярного гепарину щонайменше протягом 3 тижнів після виписки. У пацієнтів після стаціонарного лікування або амбулаторних пацієнтів із тяжким загостренням ЗХК можна розглянути тромбопрофілактику.

Коментар. Фармакологічна тромбопрофілактика в умовах стаціонару асоціюється зі зниженням ризику розвитку ВТЕ після виписки на 54%. У пацієнтів

із гострими та тяжкими хворобами низькомолекулярний гепарин має перевагу над нефракціонованим. Профілактичні дози прямих оральних антикоагулянтів схвалено для застосування після ортопедичних хірургічних втручань, але не в хронічно хворих пацієнтів, оскільки мають несприятливий профіль користь/ризик.

У пацієнтів, яким було виконано велике хірургічне втручання, рекомендовано проводити розширену антитромботичну профілактику (3-6 тижнів). Переваги розширеної тромбопрофілактики після виписки в стаціонарних пацієнтів нехірургічного профілю невідомі, відповідно, в таких випадках вона рутинно не рекомендована. Однак у масштабному дослідженні (n=872 122) ризик розвитку ВТЕ після виписки таких пацієнтів становив 0,13%; більшість випадків траплялися в перші 60 днів після виписки. Чинниками ризику виступали клостридіальна інфекція та значна тривалість стаціонарного лікування.

Тромбопрофілактика в амбулаторних пацієнтів із загостренням ЗХК теж вивчена недостатньо. Хоча ризик таких хворих є дещо вищим, ніж ризик відносно здорових осіб, абсолютний ризик є низьким, тому фармакологічна тромбопрофілактика не показана й не є фармакоекономічно доцільною. Утім, цей захід може застосовуватися в пацієнтів із помірно тяжкими або тяжкими загостреннями та чинниками ризику ВТЕ (табл.). Слід зауважити,

ТАБЛИЦЯ. Чинники ризику ВТЕ

Великі чинники ризику	Малі/середні чинники ризику
Активна злоякісна пухлина	Активна ЗХК
Нещодавнє (впродовж останніх 3 місяців) хірургічне втручання із загальною анестезією протягом >30 хвилин	Похилий вік (>65 років)
Імобілізація / ліжковий режим у зв'язку з гострою хворобою протягом >3 днів	Нещодавнє (впродовж останніх 3 місяців) хірургічне втручання із загальною анестезією протягом <30 хвилин
Травма нижніх кінцівок	Наявність центрального венозного катетера
Тромбофілія високого ризику (антифосфоліпідний синдром, дефіцит антитромбіну)	Вагітність і післяпологовий період (2 місяці після пологів)
	Вживання оральних контрацептивів, які містять естрогени
	Гормонотерапія
	Тромбофілія низького ризику (дефіцит фактора зсідання крові V, білків C та S, мутація гена протромбіну, гіпергомоцистемія)
	Ожиріння
	Тривалі перельоти
	Аутоімунні захворювання
	Переливання крові, введення засобів, які стимулюють еритропоез
	Застійна серцева недостатність
	Дихальна недостатність
	Інфекції (пневмонія, інфекції сечовидільних шляхів, ВІЛ-інфекція)

що тромбопрофілактика низькомолекулярними гепаринами не асоціюється з підвищеним ризиком виникнення значних кровотеч.

Консенсусне твердження 2.2. Пацієнтам із ЗХК та гострою ВТЕ рекомендовані прямі оральні антикоагулянти в терапевтичних дозах. Для визначення тривалості антикоагулянтного лікування слід оцінити чинники ризику виникнення ВТЕ.

Коментар. Прямі оральні антикоагулянти є першою лінією лікування ВТЕ в загальній популяції та в осіб із ЗХК. У гострій фазі альтернативою можна вважати низькомолекулярні гепарини. Прямі оральні антикоагулянти є особливо необхідними пацієнтам із портальним або церебральним тромбозом; їх застосування асоціюється з учетверо вищою ймовірністю рентгенологічного розрішення тромбозу, кращими показниками реканалізації та сприятливим профілем безпеки порівняно з варфарином.

Стратифікація ризику при ВТЕ залежить від наявності модифікованих чинників ризику. Наприклад, у разі ВТЕ, спровокованої нещодавнім хірургічним втручанням, госпіталізацією або загостренням ЗХК, антикоагулянтну терапію можна припинити через 3 місяці.

Консенсусне твердження 3. Пацієнти із ЗХК незалежно від її лікування мають незначне підвищення ризику розвитку цереброваскулярних подій, ішемічної хвороби серця, мезентеріальної ішемії, фібриляції передсердь, серцевої недостатності. Відмінностей у кардіоваскулярній смертності виявлено не було.

Коментар. Кардіоваскулярний ризик є вищим у пацієнтів із ХК, жінок та осіб молодого віку.

Консенсусне твердження 4. У пацієнтів із ЗХК спостерігається невелике підвищення ризику міокардиту та перикардиту, хоча загальна захворюваність на ці патологічні стани при ЗХК є досить низькою.

Коментар. Підвищений ризик розвитку міокардиту супроводжує велику кількість імуноопосередкованих запальних хвороб, включаючи ЗХК. Однак абсолютний ризик міокардиту при ХК становить лише 8,3 випадку на 100 000 пацієнто-років, а при НВК – 2,6 випадку на 100 000 пацієнто-років. Із міокардитом асоційовані й деякі ліки, що застосовуються в лікуванні ЗХК (месалазин, антагоністи фактора некрозу пухлин-α). Причиною перикардиту в осіб із ЗХК переважно є фармакотерапія, тому скасування лікування сприяє повному видужанню.

Консенсусне твердження 5.1. Одним із найпоширеніших ПКП у разі ЗХК є анемія, переважно

залізодефіцитна й анемія хронічних хвороб, які можуть траплятися окремо або в поєднанні з іншими дефіцитами мікронутрієнтів.

Коментар. Для пацієнтів із ЗХК застосовуються ті самі критерії анемії, що й для загальної популяції: вміст гемоглобіну <130 г/л для дорослих чоловіків, <120 г/л для дорослих невагітних жінок і <110 г/л для дітей віком 6-59 місяців. Дані щодо поширеності анемії при ЗХК є дуже гетерогенними, показники коливаються від 6 до 74%.

Консенсусне твердження 5.2. Пацієнтів із ЗХК слід регулярно обстежувати щодо анемії, оскільки цей ПКП є дуже поширеним і має потужний несприятливий вплив на якість життя та коморбідні стани. У пацієнтів у стані ремісії або з незначною активністю хвороби такі обстеження потрібно проводити раз на 6-12 місяців, а в осіб із високою активністю хвороби – щонайменше раз на 3 місяці. За наявності біохімічних або клінічних доказів запалення діагностичними критеріями анемії хронічних хвороб є вміст сироваткового феритину >100 мкг/л і сатурація трансферину <16%. Якщо сироватковий уміст феритину становить 30-100 мкг/л, високою є ймовірність комбінації залізодефіцитної анемії та анемії хронічних хвороб.

Коментар. У ході обстеження пацієнтів із ЗХК й анемію важливо встановити етіологію останньої. Нормальний показник середнього об'єму еритроцита (MCV) не виключає залізодефіциту, оскільки близько 40% залізодефіцитних анемій є нормоцитарними. І навпаки, мікроцитоз не завжди є свідченням дефіциту заліза. Для оцінки статусу заліза в організмі визначають рівень феритину, який, однак, може виявитися нормальним або підвищеним за наявності запалення. У зв'язку з цим слід додатково визначати вміст С-реактивного білка, швидкість осідання еритроцитів і сатурацію трансферину. Сироватковий уміст заліза не є маркером залізодефіциту.

Анемія хронічних хвороб є ймовірною в разі сироваткового феритину >100 мкг/л і сатурації трансферину <20%.

Діагностичний алгоритм анемії при ЗХК представлено на рисунку 2.

Консенсусне твердження 5.3. Пацієнтам із ризиком дефіциту вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти, особливо особам із ХК у ділянці тонкого кишківника чи резекцією кишківника та хворим із макроцитозом, треба проводити скринінгове визначення сироваткового вмісту вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти щонайменше щорічно.

Коментар. Дефіцит вітаміну В₁₂ виникає при ХК внаслідок шлунково-кишкових розладів

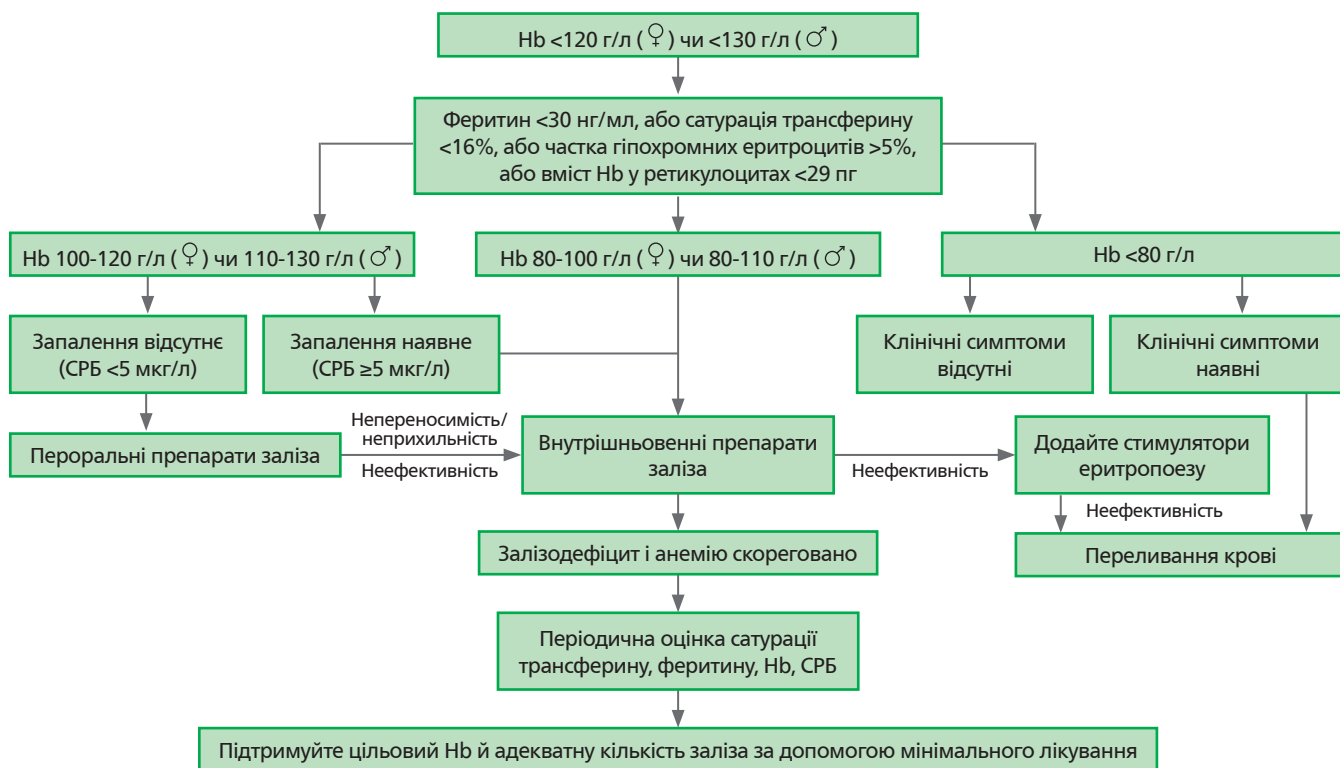


Рис. 2. Діагностичний алгоритм анемії при ЗХК

Примітки. Hb – гемоглобін; CRP – С-реактивний білок.

чи обмеженого споживання нутрієнтів. Цей дефіцит здатен спричинити прогресивне та незворотне погіршення зору у зв'язку з нейропатією зорового нерва, а також неврологічні ускладнення та порушення пам'яті. Можливий і функціональний дефіцит вітаміну B_{12} , за якого вміст вітаміну є нормальним, а співвідношення гомоцистеїну до метилмалонової кислоти – підвищеним, що зумовлює ураження органів-мішеней. Моніторинг рівнів вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти показаний усім пацієнтам із макроцитарною анемією або анемією, яка не відповідає на добавки заліза та/або стимулятори еритропоезу.

Хоча золотого стандарту не існує, діагноз вітамінодефіциту B_{12} установлюється при рівні цього вітаміну <200 пг/мл (148 пмоль/л). Аналогічно порогове значення для фолієвої кислоти становить 7 нмоль/л. Слід бути особливо уважними до пацієнтів, у яких показники вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти перебувають у проміжній зоні (200-400 пг/мл і 7-10 нмоль/л відповідно).

Консенсусне твердження 6.1. Пацієнти із ЗХК та залізодефіцитною анемією мають отримувати добавки заліза для нормалізації рівня гемоглобіну та поповнення депо заліза.

Коментар. Залізо є необхідним для всіх клітин організму, тому симптоми залізодефіциту можуть виникати ще до появи явної анемії. Такими

симптомами виступають зниження толерантності до фізичних навантажень, погіршення когнітивної функції, втомлюваність, головний біль, розлади сну, зниження лібідо, синдром неспокійних ніг.

Консенсусне твердження 6.2. Внутрішньовенні препарати заліза рекомендовані як терапія першої лінії для осіб із клінічно активною ЗХК, попередньою непереносимістю препаратів заліза та пацієнтів, які потребують стимуляторів еритропоезу. Пероральні препарати заліза рекомендовані пацієнтам із нетяжкою залізодефіцитною анемією та клінічно неактивною ЗХК.

Коментар. Внутрішньовенним препаратам заліза слід також віддавати перевагу в періопераційних умовах, коли потрібна швидка відповідь.

Великі дослідження підтвердили ефективність у пацієнтів із ЗХК сахарози, карбоксимальтози та дерізомальтози заліза. Сучасні інфузійні препарати заліза рідко провокують побічні явища, проте при застосуванні декстрану заліза потрібно вводити тестову дозу, оскільки препарат здатен провокувати анафілаксію.

Ризик перевантаження залізом при інфузійній терапії є невеликим; як критерій припинення лікування слід використовувати насичення трансферину на рівні 50% і сироватковий феритин >800 мкг/л. Критерієм відповіді на терапію слугує підвищення гемоглобіну на 20 г/л упродовж 4 тижнів лікування.

Від внутрішньом'язового введення заліза наразі відмовилися, оскільки ін'єкції є болючими й асоціюються з неприйнятними побічними ефектами.

Якщо було вирішено застосовувати пероральні препарати, слід моніторувати рівень гемоглобіну впродовж перших 4 тижнів лікування та продовжувати терапію протягом близько 3 місяців після нормалізації цього показника з метою забезпечення насичення депо заліза. Для покращення переносимості перорального заліза запропоновано призначати добавки в дозі 60-120 мг зранку через день. Хоча більшість досліджень оцінювали вплив сульфату заліза, нові препарати (наприклад, мальтол заліза) демонструють достатню ефективність і кращу переносимість.

Консенсусне твердження 6.3. Після лікування залізодефіцитної анемії слід моніторувати гемоглобін і феритин раз на 3-6 місяців протягом щонайменше 1 року після поповнення дефіциту та раз на 6-12 місяців після того. Повторне лікування рекомендовано при зниженні феритину <100 мкг/л або гемоглобіну <120 чи 130 г/л залежно від статі. Метою профілактичного лікування є підтримка сироваткових рівнів гемоглобіну та феритину в межах норми.

Коментар. У 50% випадків залізодефіцитна анемія рецидивує впродовж найближчих 10 місяців, тому пацієнтам із ЗХК потрібно проводити

регулярний моніторинг. Швидкість настання рецидиву залежить від наповненості депо заліза після проведеного лікування. Фармакоекономічний аналіз свідчить про доцільність проактивного підходу до лікування анемії та підтримки цільового рівня феритину >100 мкг/л.

Консенсусне твердження 6.4. У пацієнтів, які не досягли адекватної відповіді на оптимізацію терапії ЗХК та внутрішньовенні препарати заліза, слід розглянути стимулятори еритропоезу; цільовий рівень гемоглобіну має становити не більш як 120 г/л.

Коментар. Системне запалення при ЗХК пригнічує еритропоез, тому більшість пацієнтів із такими хворобами добре відповідають на його стимулятори підвищенням гемоглобіну та покращенням якості життя. За наявності ниркової недостатності або раку нирок застосування стимуляторів еритропоезу обмежене максимальним значенням гемоглобіну 120 г/л із метою мінімізації ризику розвитку ВТЕ та кардіоваскулярних подій. Така сама тактика стосується й ЗХК, оскільки дослідження довготривалої безпеки стимуляторів еритропоезу при цих хворобах відсутні.

Паралельно слід застосовувати внутрішньовенне залізо для профілактики функціонального залізодефіциту; цільовий рівень феритину становить >200 мкг/л. Відповідь на ці препарати оцінюється за ретикулоцитозом.



Література

Gordon H., Burisch J., Ellul P., et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024; 18 (1): 1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108.

ДОСВІД ПАЦІЄНТІВ ЩОДО ПАНКРЕАТИЧНОЇ ФЕРМЕНТОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) є поширеним ускладненням гострого (ГП) та хронічного панкреатиту (ХП), раку підшлункової залози (ПЗ) та хірургічних утручань на цій залозі.

ЕНПЗ спричиняє мальдигестію їжі та нутрієнтів, зумовлюючи стеаторею, діарею, здуття живота, флатуленцію,

дефіцити нутрієнтів, зниження маси тіла та погіршення якості життя.

Незалежно від етіології стандартом лікування ЕНПЗ є ферментозамісна терапія (ФЗТ).

Ефективність ФЗТ залежить від дози та правильного прийому препаратів, прихильності пацієнта та своєчасного спостереження лікаря з метою корекції дози. Стартовою дозою при ХП вважається 40-50 тис. Од ліпази на один прийом їжі, при раку ПЗ або після хірургічного втручання – 72-75 тис. Од ліпази. ФЗТ потрібно приймати безпосередньо разом зі стравами під час основних прийомів їжі та перекусів, а не один раз на початку або в кінці прийому їжі. Такий прийом краще імітує природну секрецію ферментів ПЗ у ході процесу травлення.

У цьому дослідженні було проведено онлайн-опитування дорослих пацієнтів із ХП, ГП, раком ПЗ чи після хірургічного втручання на ПЗ та зумовленою цими станами ЕНПЗ. Більшість респондентів (73%) становили жінки; 57% учасників належали до вікової групи 50-69 років. Пацієнтів, що мали і ГП, і ХП, було віднесено до групи ХП.

НАВЧАННЯ ПАЦІЄНТІВ ЛІКАРЕМ І СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ

57% учасників отримали призначення ФЗТ від гастроентеролога. Також ФЗТ призначали онкологи (17%), хірурги (11%), панкреатологи (7%), лікарі загальної практики (5%) та інші спеціалісти (3%).

54% респондентів повідомили, що їхній лікар надав їм докладну інформацію щодо ЕНПЗ; 56% також отримали інформацію щодо того, як саме реалізує свою дію ФЗТ. 71% учасників погодилися

з твердженням, що їхній лікар пояснив їм, чому саме для лікування ЕНПЗ потрібно послуговуватися ФЗТ (рис. 1).

Хоча 73% пацієнтів повідомили, що лікар надав їм інформацію щодо того, як саме приймати препарати ФЗТ, 11% не отримали щодо цього жодних інструкцій. 79% учасників лікар порадив приймати препарати ФЗТ разом з основними прийомами їжі та перекусами, проте 21% респондентів не отримали рекомендації вживати ферменти ПЗ під час перекусів.

Що стосується точного часу споживання ферментів, то 56% отримали інструкцію приймати таблетки перед їдою, 24% – під час їди, 17% – перед і під час їди, 1,5% – після їди. Деякі лікарі давали пацієнтам конкретні поради: «Приймайте ферментні препарати за 30 хвилин до їди» або «Приймайте ферментні препарати за 15 хвилин до їди або через 15 хвилин після їди».

59% учасників повідомили, що їхні лікарі рекомендували приймати ФЗТ протягом усього життя; 33% не отримали жодних рекомендацій щодо загальної тривалості ФЗТ. Невелика частка респондентів отримала раду дотримуватися ФЗТ протягом кількох місяців (3%) або кількох років (5%).

За словами 39% пацієнтів, вони не мали жодного візиту спостереження у свого лікаря після початку ФЗТ. Учасники, які мали візит спостереження, під час цього візиту обговорювали ефективність ФЗТ та динаміку симптоматики ЕНПЗ (56%), прихильність до ФЗТ (22%), імовірні побічні ефекти (наприклад, закрепи; 18%) та корекцію дози (4%).

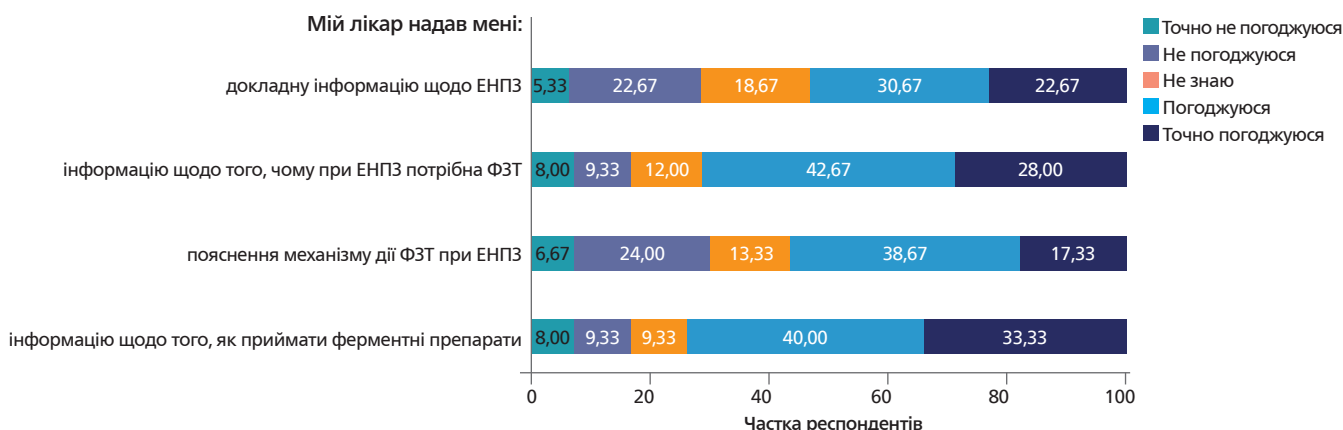


Рис. 1. Відповіді респондентів щодо інформації, яку надав їм лікар, про ЕНПЗ та роль і правила ФЗТ

РОЗУМІННЯ ПАЦІЄНТАМИ СУТІ ЕНПЗ ТА ФЗТ

Абсолютна більшість респондентів (83%) активно шукала інформацію щодо ЕНПЗ, найчастіше за допомогою мережових пошукових систем (69%), пацієнтських організацій (60%), медично-дослідницьких організацій (58%) та лікарів (58%).

Розуміння суті ЕНПЗ у респондентів варіювало; більшість із них (93%) розуміли, що ЕНПЗ є ускладненням їхньої фонової хвороби, однак лише 68% мали уявлення щодо впливу ЕНПЗ на організм. Більшість опитаних осіб погоджувалися з тим, що ФЗТ має стати частиною їхнього щоденного життя, та знали, скільки таблеток треба приймати з основними прийомами їжі й перекусами. Однак майже чверть (23%) респондентів не були певні щодо свого розуміння ФЗТ або не знали, як її правильно застосовувати та скільки таблеток приймати, особливо під час перекусів (рис. 2).

ПОВІДОМЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ ФЗТ

Більшість респондентів зазначили, що приймали ФЗТ у середньому 2-5 разів на день (86%) і 7 днів

на тиждень (88%). Серед респондентів, які зазначили дозу та кількість таблеток ФЗТ, 36% приймали дози <40 тис. Од на один прийом їжі. 62,5% із цих осіб страждали на ХП. 24% отримали призначення низьких доз ферментів (3-15 тис. Од/капсула).

34% застосовували ФЗТ з усіма основними прийомами їжі та перекусами, 32% – з усіма основними прийомами їжі та деякими перекусами, 13% – лише з основними прийомами їжі, 20% – по-різному. Загалом 79% приймали ферменти з усіма основними прийомами їжі, а 21% – не приймали з жодним із перекусів.

Що стосується часу прийому ФЗТ, то 55% учасників приймали препарати перед їдою, 28% – перед і під час їди, 15,5% – під час їди, а 1,5% – після їди.

68% респондентів повідомили, що іноді вони забували приймати препарати ФЗТ, передусім тому, що їм було складно пам'ятати про прийом цих медикаментів разом із кожним прийомом їжі або тому, що вважали прийом інших медикаментів важливішим. 21% учасників спеціально пропускали дозу ФЗТ, переважно тому, що вважали, що ферментний препарат не потрібно приймати з кожним прийомом їжі та/або перекусом чи що від пропуску дози не буде несприятливих наслідків для здоров'я. 24% пацієнтів самовільно зменшували дозу ФЗТ,

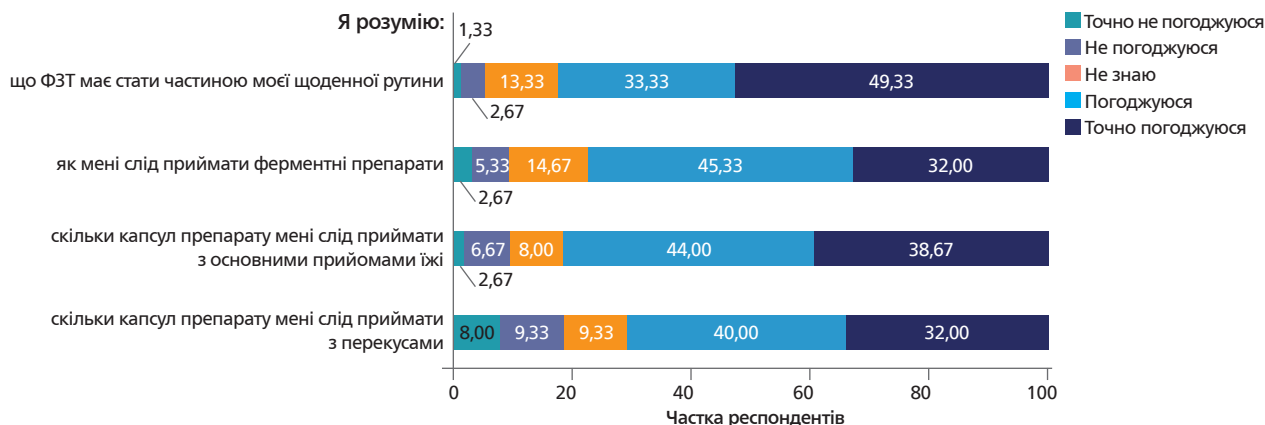


Рис. 2. Розуміння ФЗТ

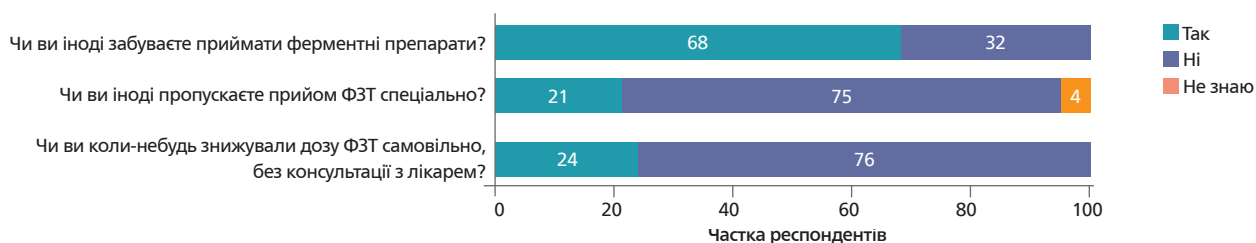


Рис. 3. Дотримання режиму ФЗТ

не консультуючись зі своїм лікарем, бо вважали, що це не супроводжуватиметься негативними наслідками, або через страх потенційних побічних ефектів (рис. 3).

67% осіб, які припинили ФЗТ, прийняли це рішення самостійно, передусім у зв'язку з високою кількістю таблеток, які було потрібно приймати, складною схемою їх уживання або зміною раціону, котра дала їм змогу відмовитися від ФЗТ.

ОБГОВОРЕННЯ

Дані останніх років свідчать, що ЕНПЗ недостатньо діагностується та лікується. За даними С. Forsmark і співавт. (2020), у США ФЗТ отримують лише 30% пацієнтів із ХП та 22% пацієнтів із раком ПЗ, причому 69% осіб із ХП та 75% осіб із раком ПЗ отримують субтерапевтичні дози ферментів. Хоча для більшості пацієнтів з ЕНПЗ ФЗТ має застосовуватися позитивно, частка припинення ФЗТ є високою: медіана тривалості лікування становить лише 8 місяців.

Отримані дані свідчать, що пацієнти потребують додаткової інформації та навчання щодо ЕНПЗ і ФЗТ, оскільки лише 54% отримали докладні відомості з цього питання від свого лікаря, а 83% активно шукали інформацію про цей патологічний стан, переважно онлайн. Розуміння ЕНПЗ та ФЗТ респондентами було варіабельним, окрім того, лише 59% пацієнтів були поінформовані щодо хронічного перебігу цього стану та потреби в позитивному лікуванні.

Інформація, котру лікарі надавали пацієнтам на початку ФЗТ, нерідко була недостатньою; деякі хворі отримували неповні або неточні інструкції, зокрема щодо прийому ФЗТ разом із перекусами. Це призводило до того, що понад половина учасників приймали ферментні препарати неналежним чином.

Наріжним каменем усунення мальдигестії є правильне дозування ФЗТ. Американський коледж гастроентерології рекомендує дорослим із ХП та ЕНПЗ розпочинати з дози 40-50 тис. Од на один основний прийом їжі; міжнародні фахові організації

пропонують таке саме або навіть вище дозування. У цьому дослідженні 36% респондентів уживали дози <40 тис. Од.

На прихильність пацієнта виражений негативний вплив має кількість таблеток, які треба спожити. У США максимальне дозування ферментних препаратів становить 36-40 тис. Од в одній капсулі. Лише 42% респондентів отримували такі високодозові капсули, натомість інші пацієнти вживали капсули з меншим умістом ферментів, що призводило до потреби в збільшенні сумарної кількості капсул.

ФЗТ переважно призначали вузькі спеціалісти: гастроентерологи (57%), панкреатологи (7%), онкологи (17%) та хірурги (11%), що обумовлює потребу в навчанні правилам ФЗТ сімейних лікарів.

Після початку ФЗТ за пацієнтом потрібно спостерігати з метою корекції дози, оцінки прихильності й усунення будь-яких виниклих проблем (наприклад, побічних ефектів). Утім, 39% пацієнтів повідомили про відсутність спостереження за ними. Цей недолік призводить до втрати можливості оцінки відповіді пацієнта на лікування та зниження прихильності до інструкцій лікаря.

Пацієнти повідомили, що лікар може допомогти їм належно проводити ФЗТ кількома шляхами: пояснити, чому ФЗТ потрібна та яку функцію вона виконує; чітко надати інструкції щодо дози й режиму прийому ферментних препаратів; запобігти побічним ефектам ФЗТ; спостерігати за відповіддю на лікування та максимально знизити сумарну кількість таблеток.

Дані цього дослідження підкреслюють потребу в створенні освітніх ресурсів щодо ФЗТ для пацієнтів і лікарів, а також шляхів поширення інформації з цього питання. Основними перешкодами на шляху до ефективного лікування ЕНПЗ за допомогою ФЗТ, за даними цього дослідження, виявилися недостатнє роз'яснення пацієнтам особливостей прийому ферментних препаратів, неналежне дозування, котре призводить до субоптимальної відповіді та високої сумарної кількості таблеток, а також відсутність подальшого спостереження за пацієнтами.

Література

Barkin J., Harb D., Kort J., Barkin J.S. Real-world patient experience with pancreatic enzyme replacement therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. 2024 Jan; 53 (1): e16-e21. doi: 10.1097/MPA.0000000000002273.

РОЛЬ ДІЄТИ З НИЗЬКИМ УМІСТОМ FODMAP У РАЗІ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Синдром подразненого кишківника (СПК) – це стійкий патологічний стан, який є наслідком розладів взаємодії між кишківником і мозком. У загальній популяції його поширеність варіює від 3,8 до 12%. Відповідно до Римських критеріїв IV пацієнти з СПК відзначають хронічний або рецидивний абдомінальний біль (щонайменше в 1 день на тиждень за останні 3 місяці), який асоціюється з дефекацією та/або змінами її патерну. Ці ознаки виникають за відсутності лабораторних ознак органічних патологічних станів (підвищення С-реактивного білка й фекального кальпротектину, наявності серологічних ознак целиакії) та симптомів тривоги. СПК поділяють на чотири підтипи: з перевагою закрепку, з перевагою діареї, змішаний і некласифікований типи.

ДІЄТА З НИЗЬКИМ УМІСТОМ FODMAP

Понад 80% осіб із симптомами СПК відзначають зв'язок симптоматики з їжею та для покращення стану потребують змін харчування. Найбільшу доказову базу має дієта з низьким умістом FODMAP (ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів).

Імовірно, основними причинами симптомів СПК є такі речовини категорії FODMAP, як лактоза, фруктоза, фруктоолігосахариди та сорбітол. Саме вони спричиняють здуття живота, абдомінальний біль, нудоту та зменшення чи збільшення частоти випорожнень. У зв'язку з цим прості зміни харчової поведінки можуть мати сприятливий вплив на симптоми СПК. Ефективність дієти з низьким умістом FODMAP було підтверджено в низці міжнародних досліджень, які демонструють зменшення вираженості симптомів СПК та покращення стану пацієнтів приблизно в 50-75% осіб, що дотримуються цієї дієти.

Визначення вмісту FODMAP у харчових продуктах є складним процесом, і знання науково-медичної спільноти з цього питання досі є обмеженими. Було запропоновано встановити норму споживання FODMAP на рівні 12 г/добу, проте нещодавній метааналіз виявив, що середнє споживання цих речовин у популяції становить близько 19,86 г/добу. Оптимальне порогове значення вмісту FODMAP у раціоні досі не встановлено.

Вміст цих сполук у продуктах різних груп активно досліджується Університетом Монаша (м. Мельбурн, Австралія), котрий постійно оновлює списки продуктів із високим умістом FODMAP та їх альтернативи (рис. 1).

МЕХАНІЗМ ПРОВОКАЦІЇ FODMAP СИМПТОМІВ СПК

Термін FODMAP було запропоновано австралійськими вченими Сью Шеперд і Петером Гібсоном у 2005 р. Через рік було опубліковано перше дослідження з цього питання, в якому дієта з обмеженням фруктози та фруктанів сприяла зменшенню симптоматики СПК у 74% учасників. Подальші дослідження виявили, що ферментовані сахариди та поліоли мають чотири спільні властивості: обмежене всмоктування в тонкому кишківнику, малий розмір молекули, осмотичні властивості та швидку ферментацію бактеріями. Саме ці властивості спричиняють розвиток здуття та розтягнення живота, болю в животі, флатуленції. Механізм індукції симптомів СПК продуктами групи FODMAP представлено на рисунку 2.

ОСОБЛИВОСТІ ВПРОВАДЖЕННЯ ДІЄТИ З НИЗЬКИМ УМІСТОМ FODMAP

Низка фахових рекомендацій радять дієту з низьким умістом FODMAP як другу лінію терапії СПК. Якість доказів переважно класифікують як низьку, імовірно, у зв'язку з відсутністю чи недостатньою кількістю методологічно правильних досліджень. Перебіг дієтотерапії та повторне впровадження раніше елімінованих продуктів залежно від переносимості має контролювати дієтолог. Якщо пацієнт не помічає покращення симптомів у фазі обмеження продуктів, що містять FODMAP, дієту треба припинити. Якщо ж полегшення виникає, дієта може бути персоналізована з урахуванням індивідуальної переносимості різних продуктів

Високий уміст FODMAP	Низький уміст FODMAP	Високий уміст FODMAP	Низький уміст FODMAP
Артишоки, спаржа, цвітна капуста, часник, зелений горошок, гриби, цибуля	Морква, огірки, латук, картопля, баклажани, селера, гарбуз, кабачки	Більшість бобових, ковбаси, оброблене м'ясо, птиця та морепродукти	Яйця, сир тофу, м'ясо, птиця та морепродукти простого приготування
Яблука та яблучний сік, вишні, сухофрукти, манго, нектарини, персики, груші, сливи, кавуни	Диня, ківі, мандарин, апельсини, ананаси, лохина	Пшеничний, житній чи ячмінний хліб, пластівці, випічка, снеки	Вівсянка, кіноа, рис, спельтовий хліб на заквасці, полента, безглютенові продукти
Молоко, заварний крем, морозиво, згущене молоко, йогурт, домашній сир, сир рикота	Мигдалеве та безлактозне молоко, брі, камамбер, фета, тверді сири, кефір	Сиропи з фруктозою, мед, штучні підсолоджувачі	Чорний шоколад, кленовий сироп, цукор
		Кеш'ю, фісташки	Макадамія, арахіс, волоські горіхи, гарбузове насіння

Рис. 1. Продукти з високим умістом FODMAP і альтернативи з низьким умістом FODMAP

та інших характеристик пацієнта: наприклад, веганство чи вегетаріанство, непереносимість глютену. Така персоналізація дає пацієнту змогу самостійно контролювати перебіг хвороби, що має сприятливий вплив на прихильність до дієтотерапії.

Дієту з низьким умістом FODMAP можна впроваджувати двома шляхами, перший з яких передбачає три фази: 1) обмеження продуктів, що містять FODMAP; 2) поступове повторне впровадження раніше виключених продуктів для оцінки їх переносимості; 3) персоналізація раціону (рис. 3). Другий шлях передбачає покрокове виключення різних продуктів, що містять FODMAP. Традиційним є перший підхід, натомість другий може бути оптимальним для певних популяцій: наприклад, для пацієнтів із ризиком мальнутриції, дітей, осіб, на чий стан

можуть несприятливо впливати зміни харчування (пацієнти із запальними хворобами кишківника й вагітні), та хворих, які не хочуть чи не можуть дотримуватися дієтологічних обмежень.

НЕДОЛІКИ ДІЄТИ З НИЗЬКИМ УМІСТОМ FODMAP

Хоча дієта з низьким умістом FODMAP продемонструвала успіх у зменшенні вираженості симптомів СПК для значної частки пацієнтів, їй притаманні й певні недоліки: необхідність контролю дієтолога, непередбачувана індивідуальна відповідь на дієтотерапію, імовірність виникнення нутриціологічних дефіцитів тощо. Крім того, існують занепокоєння щодо посилення закріпів на тлі цієї дієти, її зв'язку

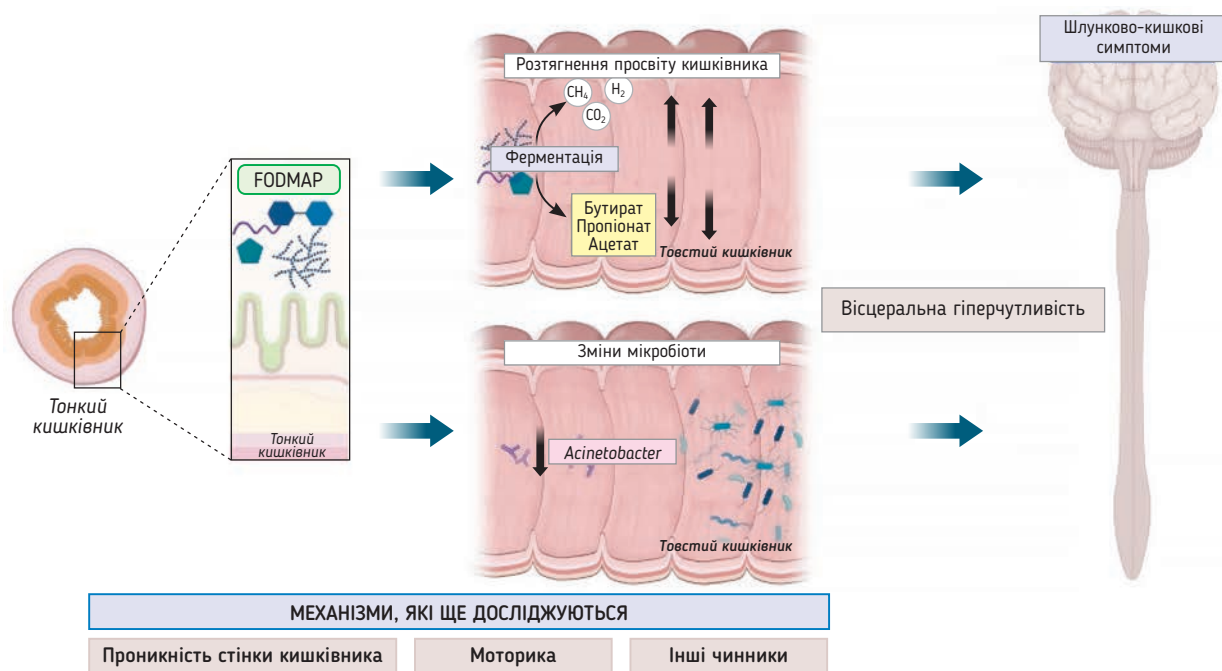


Рис. 2. Механізми індукції симптомів СПК продуктами, що містять FODMAP



Рис. 3. Процес упровадження дієти з низьким умістом продуктів групи FODMAP

з розладами харчової поведінки та довгостроковою безпекою її дотримання.

Також дієта з низьким умістом FODMAP може погіршувати соціальну активність пацієнта через істотні обмеження й ускладнювати рутинний спосіб життя, оскільки потребує ретельного планування харчування. Довгострокові дослідження свідчать, що дієта з низьким умістом FODMAP є дорожчою, ніж звичайне харчування, й асоціюється з більшими витратами часу на закупку продуктів.

Для покращення результатів дієтотерапії, усунення потенційних проблем, пошуку альтернативних продуктів і поліпшення прихильності до цієї дієти потрібна співпраця з дієтологом. Станом на сьогодні невідомо, чи консультацію фахівця може замінити роз'яснення цих моментів самому пацієнту.

Прихильність до дієти з низьким умістом FODMAP поступово знижується з часом. У дослідженні Tuck і співавт. (2019) у першій фазі дієтотерапії прихильність становила 78%, у другій – 48%, а в третій – 40%. Порівняльні дослідження виявили, що прихильність є достовірно вищою в разі залучення до лікування фахівця-дієтолога.

Дані щодо нутриціологічної адекватності дієти з низьким умістом FODMAP є суперечливими. Найчастіше дослідження виявляють нестачу клітковини, асоційовану зі зменшенням споживання вуглеводів. Посилене виключення молочних продуктів може призводити до зниження вживання кальцію, а обмеження фруктів та овочів – до дефіциту вітамінів B₁, B₂, B₉ і D. Описано також розвиток залізодефіциту. Утім, довгострокові дослідження переважно доходять висновку, що дієта з низьким умістом FODMAP є нутриціологічно адекватною.

Знижене споживання клітковини та фруктанів може мати несприятливий вплив на стан кишкової мікробіоти. Зокрема, при тривалому дотриманні суворої дієти з низьким умістом FODMAP може знижуватися частка біфідобактерій, однак у разі повторного впровадження деяких виключених продуктів і персоналізації дієти цей показник повертається до вихідного рівня. Добавки пробіотиків і клітковини не здатні повністю усунути цю проблему.

Суворі обмеження в першій фазі впровадження дієти з низьким умістом FODMAP можуть мати несприятливий вплив на емоційний стан пацієнтів. Тривожність, асоційована зі страхом потенційних загострень СПК та подальших дієтологічних обмежень, здатна спричиняти розлади харчової поведінки, наприклад орторексію. У зв'язку з цим дієту з низьким умістом FODMAP небажано застосовувати в осіб зі схильністю до подібних розладів, а перед упровадженням дієти варто проводити скринінг щодо мальнутриції.

ВИСНОВКИ

Лікування СПК має бути комплексним і включати модифікацію харчування, фармакотерапію та психотерапію. Дієта з низьким умістом FODMAP є цінною стратегією зменшення вираженості симптомів цього синдрому. Вагомими перевагами цієї дієти є ефективність і гнучкість, однак є й певні недоліки та нез'ясовані моменти, які обумовлюють потребу в подальших дослідженнях. Для забезпечення належного балансу нутрієнтів у раціоні дієта з низьким умістом FODMAP має впроваджуватися під контролем медичного працівника.

Література

Bertin L., Zanconato M., Crepaldi M., Marasco G., Cremon C., Barbara G., Barberio B., Zingone F., Savarino E.V. The role of the FODMAP diet in IBS. *Nutrients*. 2024; 16 (3): 370. doi: 10.3390/nu16030370.

CASE CHALLENGE «ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТА З МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ»: ПОГЛЯДИ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА, ЕНДОКРИНОЛОГА ТА КАРДІОЛОГА

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Ведення пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки (СХП) потребує мультидисциплінарного підходу. 30 травня на навчальній платформі «Школа інноваційної медицини» в рамках Case challenge відбувся черговий семінар, на якому зустрілися три експертки: гастроентеролог Олена Бака, завідувачка гастроентерологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій» НАН України; ендокринолог Любов Соколова, завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; та кардіолог Лариса Міщенко, завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України». На цей раз провідні вітчизняні експертки обговорювали особливості лікування хворого з метаболічно-асоційованим стеатогепатитом (МАСГ).



Розпочала семінар гастроентеролог **Олена Бака** з короткого історичного огляду трансформації термінів «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП) та «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ). Зміна ставлення до виникнення й особливостей прогресування захворювання зумовила появу поняття «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП), яке згодом трансформувалося в СХП. Саме остання дефініція та відповідні зміни класифікації були підтримані одразу трьома провідними світовими гепатологічними організаціями: Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL), Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD), Латиноамериканською асоціацією з вивчення печінки (ALEH). Згідно із сучасною класифікацією виділяють СХП, пов'язану з метаболічною дисфункцією (СХПМД); алкоголь-асоційовану хворобу печінки, пов'язану з метаболічною дисфункцією (МетАХП), алкоголь-асоційовану хворобу печінки (АХП), СХП зі специфічною етіологією та криптогенну СХП.

Доповідачка представила головного героя Case challenge: пацієнта Р., 1957 р. н., у якого у 2013 р. виявили високу активність цитолітичного

синдрому (АЛТ – 239 Од/л, АСТ – 98 Од/л) на тлі відсутності інфікування вірусними гепатитами В та С, негативних маркерів аутоімунної патології печінки. Проведене ретельне обстеження дало змогу встановити діагноз НАСГ із вираженою активністю, ожиріння 2-го ступеня (індекс маси тіла [ІМТ] – 37,9 кг/м²), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації, гіпертонічна хвороба II ст.

Відповідно до рекомендацій, які діяли на той час, пацієнту призначили нефармакологічну та фармакологічну терапію. Корекція дієти, збільшення фізичної активності сприяли позитивним змінам ІМТ: протягом 2013-2018 рр. показник знизився з 37,9 до 32,4 кг/м², але після оголошення пандемії COVID-19 і запровадження карантинних обмежень, які призвели до значного скорочення рухового режиму, спостерігали поступове зростання ІМТ, який у 2023 р. досяг вихідних значень – 37,9 кг/м².

Призначена фармакотерапія сприяла значному зниженню активності цитолітичного та холестатичного синдромів (рис. 1), але на тлі порушення дієти, періодичного вживання невеликих/середніх доз алкоголю відзначали неодноразові прояви активності захворювання протягом багаторічного періоду спостереження.

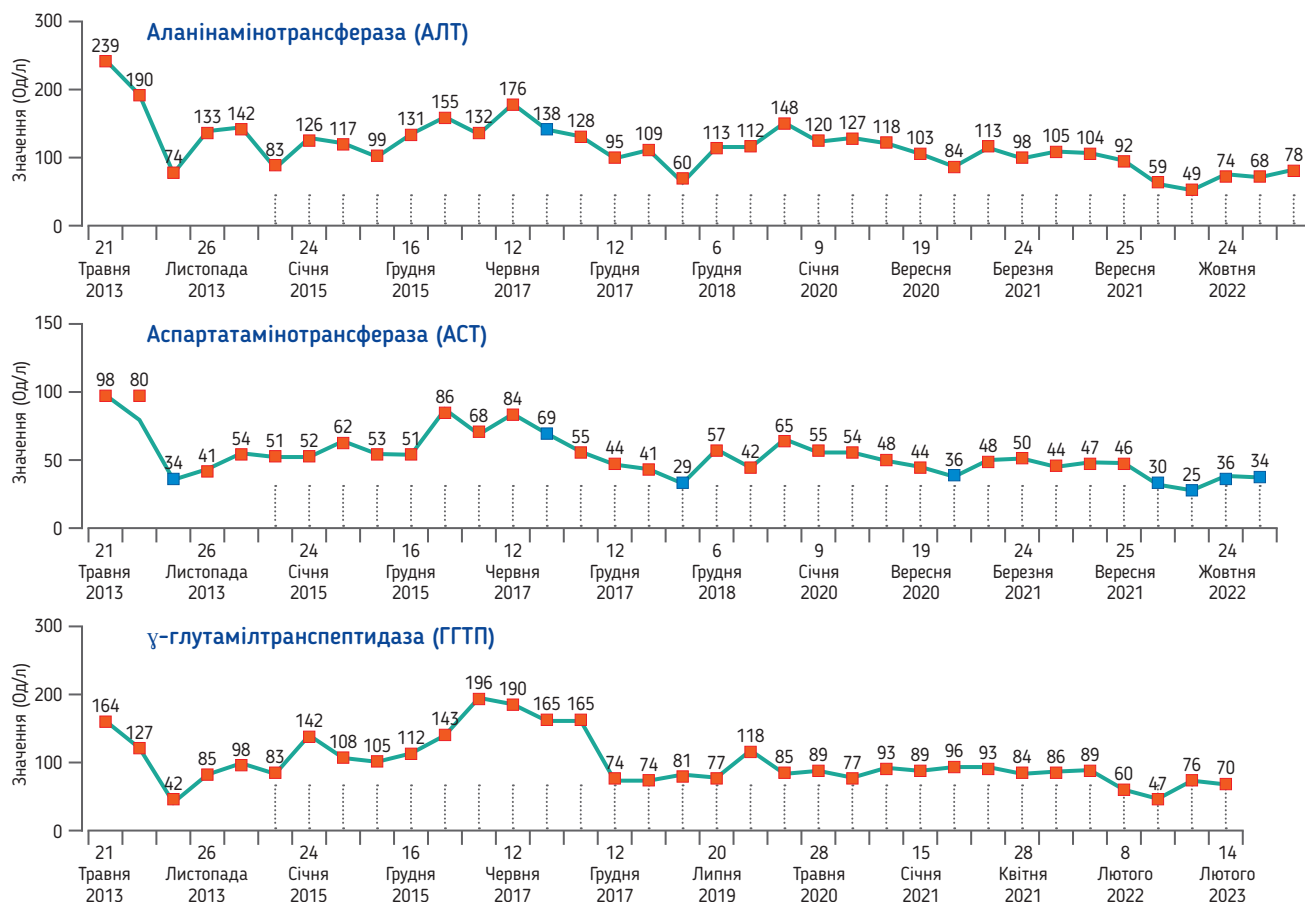


Рис. 1. Динаміка основних показників цитолітичного та холестатичного синдромів

Останнє ультразвукове дослідження, виконане у 2023 р., виявило дифузні зміни печінки за типом жирового гепатозу, ознаки хронічного безкам'яного холециститу, хронічного панкреатиту. Під час проведення стеатоеластометрії діагностували фіброз печінки F3 за шкалою METAVIR, ці дані підтверджено шляхом магнітно-резонансної стеатометрії: при загальному об'ємі печінки 2747 см³ насичення жиром становило 20,1-24,9% (дані змінювалися залежно від використаної розрахункової формули), що значно перевищувало нормативні показники (рис. 2).

Аналізуючи вищенаведені дані, спікерка підкреслила, що пацієнт має всі фактори ризику

прогресування захворювання: високий ІМТ, похилий вік, високий індекс АСТ/АЛТ, підвищений рівень АЛТ, глікемії натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), тригліцеридів (ТГ), а також супутні ЦД, артеріальну гіпертензію. Згідно із сучасними доказовими даними фіброз печінки визнано вірогідним фактором ризику смертності при НАЖХП, причиною якої може бути як захворювання печінки, так і різноманітні серцево-судинні захворювання (ССЗ). Ризик смерті прогресивно збільшується зі зростанням стадії фіброзу печінки від F0 до F4. Отже, пацієнт Р. має підвищений ризик смерті, мінімізування котрого можна досягти за умови гальмування прогресування фіброзу печінки.

Посегментний аналіз

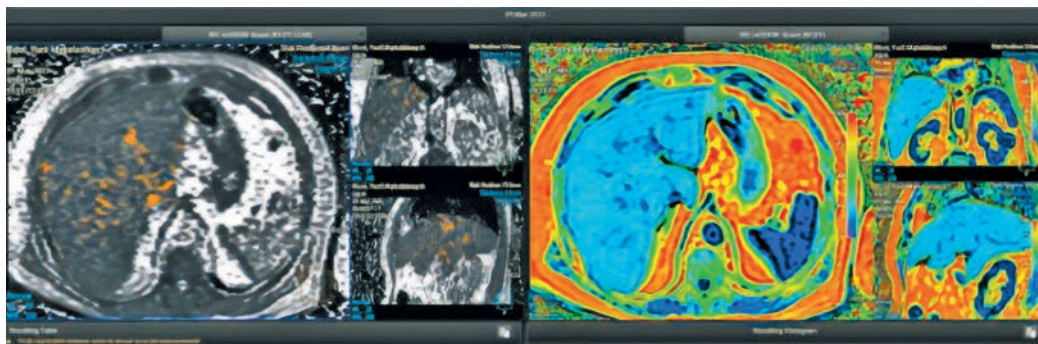


Рис. 2. Магнітно-резонансна стеатометрія пацієнта Р., 1957 р. н. (2023)

Дані доказової медицини свідчать, що СХПМД передують та призводять до розвитку ЦД 2-го типу, який, своєю чергою, створює умови для виникнення НАСГ і збільшує ризик розвитку цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми. Доведено, що на тлі ЦД ризик розвитку СХПМД зростає у 2,2 рази; з іншого боку, СХПМД зумовлює зростання інсулінорезистентності, ускладнює перебіг ЦД й утруднює досягнення його компенсації, збільшує ризик атерогенної дисліпідемії та виникнення ССЗ. Окрім системного впливу, СХПМД погіршує прогноз саме для печінки, спричиняючи зростання ризику фіброзу печінки у 2-6 разів.



Ендокринолог **Любов Соколова** зауважила, що згідно з оновленою номенклатурою діагностування СХП можливе за наявності щонайменше одного з таких п'яти кардіометаболічних критеріїв:

- $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ (для осіб азіатського походження – $\geq 23 \text{ кг/м}^2$), або окружність талії $\geq 94 \text{ см}$ у чоловіків і $\geq 80 \text{ см}$ у жінок, або етнічна приналежність;
- рівень глюкози натще $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$ ($\geq 100 \text{ мг/дл}$) або через 2 години після навантаження глюкозою $\geq 7,8 \text{ ммоль/л}$ ($\geq 140 \text{ мг/дл}$), або рівень $HbA1c \geq 5,7\%$ ($\geq 39 \text{ ммоль/л}$), або наявність ЦД 2-го типу в анамнезі, або лікування ЦД 2-го типу;
- артеріальний тиск (АТ) $\geq 130/85 \text{ мм рт. ст.}$ або специфічне лікування артеріальної гіпертензії;
- вміст ТГ крові $\geq 1,70 \text{ ммоль/л}$ ($\geq 150 \text{ мг/дл}$) або специфічне лікування, спрямоване на зниження вмісту ліпідів;
- рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $\leq 1,0 \text{ ммоль/л}$ ($\leq 40 \text{ мг/дл}$) у чоловіків і $\leq 1,3 \text{ ммоль/л}$ ($\leq 50 \text{ мг/дл}$) у жінок або специфічне лікування, спрямоване на зниження концентрації ліпідів.

На думку доповідачки, високі рівні $HbA1c$ у пацієнта Р. у 2017 та 2024 рр. (9,07 та 9,15 ммоль/л відповідно) віддзеркалюють періоди зростання активності хронічного запального процесу на тлі ожиріння. Нормативні значення С-пептиду (3,07 нг/мл за норми 0,9-7,1 нг/мл) свідчать про збережену функціональну здатність ендокринної частини підшлункової залози, але гіперінсулінемія, котра виникла на тлі метаболічного синдрому, одночасно з високим рівнем глікемії натще зумовила зростання вмісту $HbA1c$. Наведене клінічне спостереження повністю відповідає світовим даним, які свідчать, що 91% і 37% хворих на ожиріння одночасно страждають на НАЖХП та НАСГ відповідно. Водночас НАСГ діагностують у 82% хворих на ожиріння, 44% пацієнтів із ЦД 2-го типу, 72% осіб із дисліпідемією,

68% хворих на артеріальну гіпертензію та 71% пацієнтів із метаболічним синдромом. Саме тому сучасний підхід до лікування СХПМД передбачає одночасну корекцію декількох патологічних процесів: метаболічного стресу, інсулінорезистентності, системного запалення, що дає змогу захистити органи-мішені (артерії, серце, печінку, підшлункову залозу, нирки).

Коротко розглянувши основні патогенетичні шляхи поліпшення стану хворих на СХП, провідний ендокринолог підкреслила необхідність нормалізування маси тіла, зменшення кількості вісцеральної жирової тканини як засобу покращення гістологічного стану печінки у хворих на НАСГ. Із цією метою сучасні міжнародні настанови рекомендують збільшувати рухову активність і фізичні навантаження, раціоналізувати харчовий раціон, мінімізувати або повністю відмовитися від споживання алкогольних напоїв (особливо при прогресивному цирозі печінки F3-F4). За недостатньої ефективності зазначених заходів передбачено призначення спеціалізованої фармакотерапії (фентермін, фентермін/топірамат ER, налтрексон/бупропіон, орлістат, ліраглутид, семаглутид) і бariatричної хірургії. Згідно з рекомендаціями AASLD й Американської діабетологічної асоціації (ADA) слід намагатися знизити масу тіла на $>10\%$ від вихідного рівня за рахунок фізичних вправ, призначення агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), проведення бariatричних втручань, тоді як експерти EASL й Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) рекомендують знижувати масу тіла в межах 7-10% завдяки переважно фізичним вправам.

Спікерка розглянула основні положення лікування ЦД при СХПМД. Мета фармакотерапії ЦД полягає в оптимізації контролю глюкози за допомогою засобів, здатних забезпечити регрес стеатогепатиту. Із цією метою призначають агоністи ГПП-1 та інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) за наявності супутніх ССЗ; за умов ураження нирок і наявності хронічного захворювання нирок – ІНЗКТГ-2. Хворим на НАЖХП з низьким і середнім ризиком виникнення фіброзу можна рекомендувати метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4, акарбозу й інсулін, але їхня користь вважається обмеженою через мінімальну здатність впливати на гістологічний стан печінки.

Особливості ведення хворих на НАСГ із погляду кардіолога розкрила **Лариса Міщенко**, яка наголосила, що СХПМД має велику кількість кардіальних ускладнень: за даними сучасних метааналізів,



вищі ступені СХПМД асоційовані з високим серцево-судинним (СС) ризиком, високою ймовірністю виникнення атеросклеротичних ССЗ, атеросклерозу коронарних судин і високим ризиком СС-подій, у тому числі інфаркту міокарда. Доведено, що перебіг СХПМД супроводжується високою ймовірністю розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка та формування серцевої недостатності, появою різноманітних аритмій, у тому числі фібриляції передсердь. Установленим фактом є зростання ризику атеросклеротичних ССЗ одночасно зі збільшенням тяжкості СХПМД. Такий феномен взаємного обтяження пояснюють поєднанням провідних патогенетичних механізмів, які відбуваються на тлі як СХПМД, так і ССЗ: системне й судинне запалення, ендотеліальна дисфункція, атерогенна дисліпідемія, порушення вуглеводного метаболізму та кишкового мікробіому.

Обов'язковою умовою ведення таких хворих є корекція АТ і ліпідного обміну. Способи ефективного контролю факторів СС-ризiku у хворих на СХПМД спікерка пояснила, представивши аналіз рекомендацій Американської асоціації клінічної ендокринології (AAACE), в яких передбачено покроковий підхід до корекції артеріальної гіпертензії залежно від стадії фіброзу печінки (рис. 3).

Іншим дуже важливим компонентом ведення хворих на СХПМД є корекція ліпідного обміну з досягненням цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) залежно від категорії ризику ССЗ за допомогою статинотерапії. При цьому згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) слід орієнтуватися

на такі цільові значення ХС ЛПНЩ: в осіб із помірним СС-ризиком треба намагатися досягти рівня цього показника 2,6 ммоль/л, у хворих із високим або дуже високим СС-ризиком – 1,8 та 1,4 ммоль/л відповідно або зменшити вміст ХС ЛПНЩ на 50% від вихідного рівня.

Доповідачка підкреслила, що більшість лікарів-практиків вагається та сумнівається в доцільності призначення статинів хворим із супутніми хронічними захворюваннями печінки. Ці побоювання нівелюють дані доказової медицини: результати масштабного популяційного дослідження свідчать, що високодозова статинотерапія (20-40 мг розувастатину, 40-80 мг аторвастатину) знижує ризик смерті від усіх причин в осіб із хронічною патологією печінки та ССЗ порівняно з помірними/низькими дозами статинів. Потенційні позитивні ефекти статинів у разі СХП досить багатогранні: вони дають змогу знизити ступінь стеатозу печінки, зменшити активність запального процесу та загальмувати фіброзоутворення, тобто статини сприяють розриву НАСГ і регресії фіброзу печінки. Крім цього, статини зменшують тиск у портальній системі, знижують явища портальної гіпертензії та покращують гемодинаміку, а також демонструють здатність протидіяти гепатокарциногенезу, запобігаючи розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Основним побоюванням клініцистів у разі призначення статинів хворим на СХПМД є можливе підвищення активності цитолітичного синдрому. Результати дослідження GREACE, в якому взяли участь 437 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, свідчать про протилежний ефект статинів (рис. 4).

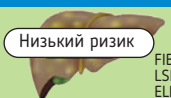
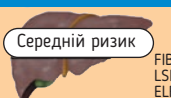
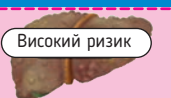
СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ФІБРОЗУ			
	Низький ризик  FIB-4: <1,3 LSM <8 kPa ELF <7,7	Середній ризик  FIB-4: 1,3-2,67 LSM 8-12 kPa ELF 7,7-9,8	Високий ризик  FIB-4: >2,67 LSM >12 kPa ELF >9,8
ЗАГАЛЬНА МЕТА	Оптимізувати контроль АТ і поліпшити кардіоваскулярне здоров'я, використовуючи кращі засоби, коли можливо. Оцінка що 3 місяці та посилення терапії, доки не досягнуто мети		
ІНДИВІДУАЛЬНА МЕТА	Систолічний АТ <130 мм рт. ст., діастолічний АТ <80 мм рт. ст.	Систолічний АТ <130 мм рт. ст., діастолічний АТ <80 мм рт. ст.	Систолічний АТ <130 мм рт. ст., діастолічний АТ <80 мм рт. ст. Індивідуалізувати при декомпенсованому цирозі
ДІЄТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	На додаток до загальних дієтичних рекомендацій зменшити вживання натрію та збільшити вживання калію (наприклад, дієта DASH)		
ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПРИ ГІПЕРТЕНЗІЇ	Терапія першої лінії: ІАПФ і БРА	Терапія першої лінії: ІАПФ і БРА	Те саме, але уникати ІАПФ або БРА при декомпенсованому цирозі
ПОСИЛЕННЯ ТЕРАПІЇ	Друга лінія: блокатори кальцієвих каналів, β-блокатори або тіазидні діуретики (як додаткові засоби за потреби)		Те саме, але використовувати індивідуальний підхід у разі декомпенсованого цирозу. Використовувати діуретики з обережністю (ризик надмірного діурезу)
ДОДАТКОВІ ОПЦІЇ	Додаткові антигіпертензивні препарати вибору: α-блокатори, центральні агенти, вазодилататори, антагоністи альдостерону		Те саме, але використовувати індивідуальний підхід у разі декомпенсованого цирозу

Рис. 3. Рекомендації AAACE щодо лікування артеріальної гіпертензії у хворих на НАЖХП

Примітки. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

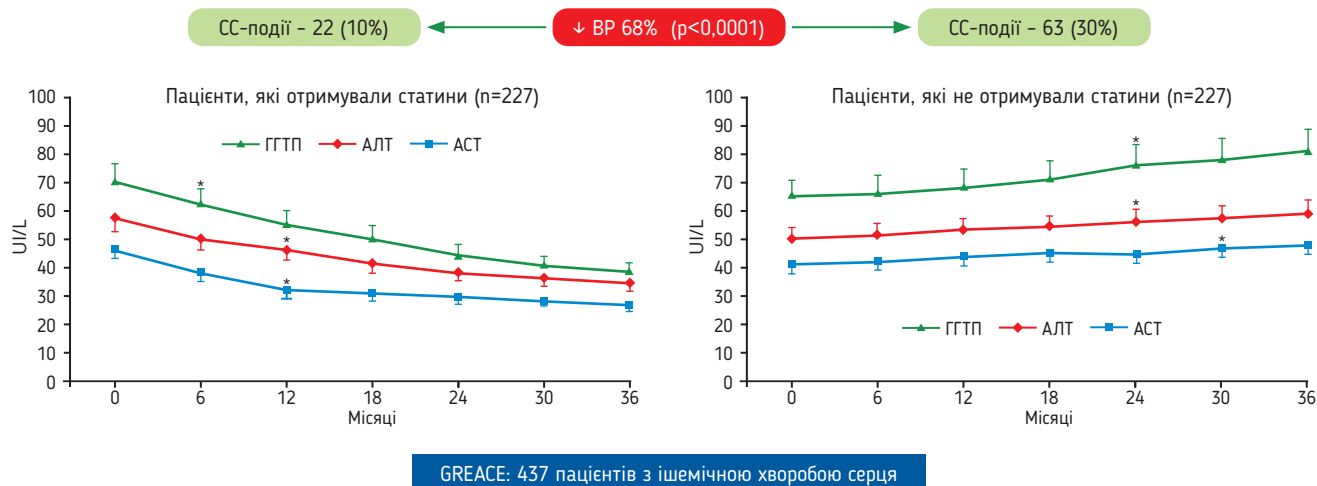


Рис. 4. Результати дослідження GREACE: вплив статинотерапії на рівні АЛТ, АСТ, ГГТП у хворих на НАХЖП

На початку дослідження GREACE всі хворі мали помірно підвищений рівень АЛТ й АСТ, але, незважаючи на це, їх розподілили для прийому статинів (n=227; переважно застосовували аторвастатин у середній дозі 24 мг/добу) або відсутності супутньої статинотерапії (n=210). У групі хворих, які отримували статини, зафіксували всього 22 СС-випадки (10%), тоді як у групі «без статинів» – 63 випадки (30%). Причому в групі статинотерапії протягом усього періоду спостереження констатували вірогідне зниження рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП; вміст зазначених показників у хворих, які не приймали статини, навпаки, не тільки не залишався на вихідному рівні, але й продовжував зростати (рис. 4).

Отже, призначення статинів хворим на СХПМД асоційовано з вірогідним зменшенням СС-ризiku (відносний ризик [ВР] 68%; $p < 0,0001$) та сприяє нормалізації рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП.

Із метою нормалізації вмісту холестерину у хворих на СХПМД міжнародні настанови рекомендують застосовувати статини (вони визнані засобами першої лінії ліпідознижувальної терапії). Якщо на тлі статинотерапії зберігається високий рівень ТГ (>2,7 ммоль/л), потрібно додати препарат

із групи фібрів, а саме фенофібрат. Фенофібрат має доказову базу щодо здатності знижувати рівень ТГ, збільшувати концентрацію ХС ЛПВЩ, покращувати прогноз щодо ССЗ, особливо у хворих із супутніми ЦД та метаболічним синдромом (рис. 5), а також зменшувати активність НАЖХП. Тому нашому пацієнту треба спочатку призначити статин, а за умови збереження високого рівня ТГ додати єдиний зареєстрований в Україні препарат із групи фібрів – фенофібрат (Трайкор®). Доповідка зауважила, що пацієнтам із супутнім ЦД краще віддавати перевагу призначенню не омега-3-жирних кислот, а саме фенофібрату. Цю рекомендацію вона пояснила здатністю фенофібрату зменшувати явища діабетичної проліферативної ретинопатії, особливо на стадії препроліферації (рис. 5). Саме завдяки фенофібрату можна зменшити мікроциркуляторні зміни, які відбуваються на тлі ЦД в усіх органах-мішенях: сітківці, коронарних судинах, печінці та підшлунковій залозі, нирках.

Продовжуючи дискусію щодо лікування пацієнта, гастроентеролог **Олена Бака**, ендокринолог **Любов Соколова** та кардіолог **Лариса Міщенко** дійшли одностайного висновку, що поліпшення

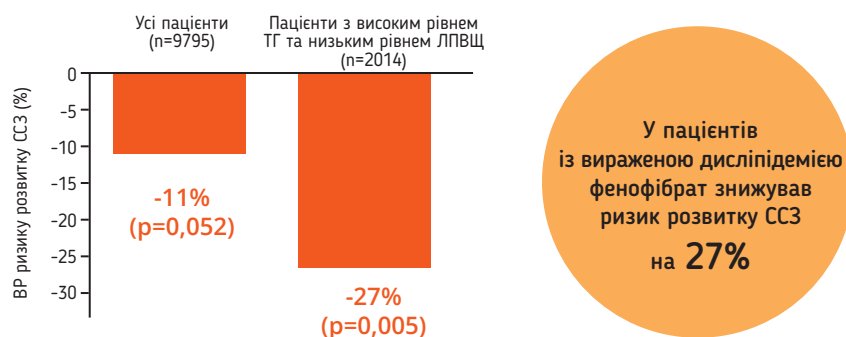


Рис. 5. Результати дослідження FIELD: вплив фенофібрату на ризик розвитку ССЗ у хворих із супутнім метаболічним синдромом

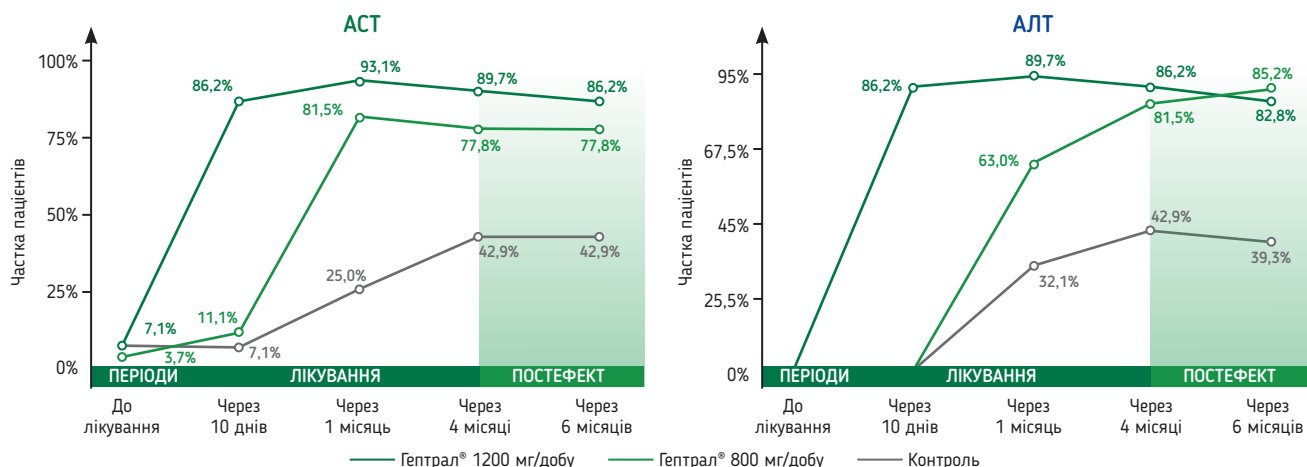


Рис. 6. Динаміка нівелювання цитолітичного синдрому на тлі лікування НАСГ за допомогою Гептрал®

функціональної активності печінки та нормалізування значень АЛТ, АСТ, ГГТП надасть змогу лікарям спокійніше призначати гіполіпідемічну терапію й підібрати необхідні гіпоглікемічні засоби. Тому хворі на СХПМД потребують безпечного та за можливості швидкого покращення функціональної здатності гепатоцитів. Із цією метою застосовують S-аденозил-L-метіонін (SAME), відомий під торговою назвою Гептрал® (Abbott, США). Провідні фахівці світу наголошують на необхідності визначення ризику розвитку фіброзу печінки на підставі розрахунку індексу F4 / проведення еластометрії. Одним із засобів, який потенційно може впливати на перебіг СХПМД, є SAME через здатність покращувати гістологічну структуру печінки, зменшуючи ступінь її стеатозу за даними ультразвукового дослідження.

Результати численних експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що SAME активує синтез ендогенного антиоксиданту глутатіону, забезпечуючи захист від вільних радикалів і сприяючи розвитку антиоксидантного ефекту. Посилення синтезу фосфатидилхоліну на тлі застосування SAME забезпечує відновлення структури та функцій гепатоцитів, а також супроводжується поліпшенням показників вуглеводного й ліпідного обміну, посиленням елімінації ТГ і ХС ЛПНЩ з печінки, покращенням регуляції глюконеогенезу в печінці. Терапія SAME асоційована зі зменшенням активності запалення, рівня прозапальних цитокінів, гальмуванням синтезу колагену та швидкості фіброзування.

Декілька клінічних досліджень довели, що прийом препарату Гептрал® хворими на НАСГ асоціюється з покращенням функціональної активності гепатоцитів і зменшенням гепатогенної втоми

як одного із симптомів внутрішньопечінкового холестазу; зазвичай вірогідну нормалізацію рівнів АЛТ, АСТ спостерігають уже на 7-10-ту добу терапії (рис. 6). SAME притаманний дозозалежний ефект: швидша нормалізація показників АЛТ, АСТ відбулася на тлі прийому 1200 мг порівняно з 800 мг SAME, плацебо. Тривала терапія SAME супроводжується додатковими перевагами: його застосування протягом 1 місяця асоціюється з покращенням показників ліпідограми, прийом препарату протягом 2 місяців дає змогу покращити ультразвукову картину печінки, 3-місячне лікування – зберегти досягнуті результати до 2-3 місяців (постефект). Здатність препарату Гептрал® одночасно нормалізувати рівень цитолітичних ферментів і показники ліпідограми дуже важлива для хворих на СХП, адже, з одного боку, SAME підсилюватиме гіполіпідемічну дію статинів, з іншого – підтримуватиме функціональну активність гепатоцитів.

Ведення та лікування хворих на СХП/НАСГ є непростим завданням, яке до снаги вирішити мультидисциплінарній команді лікарів, зусилля котрої мають бути спрямовані на мінімізування метаболічних змін в організмі за допомогою немедикаментозних заходів і фармакотерапії, спрямованої на відновлення функціональної активності гепатоцитів, нормалізацію ліпідного та вуглеводного обміну. Оптимальним засобом для покращення функціонального стану печінки у хворих на СХП/НАСГ є SAME (Гептрал®); із метою покращення вмісту, складу сироваткових ліпідів доцільно застосовувати статини, фенофібрат; для оптимального контролю рівня глікемії слід використовувати агоніст ГПП-1, іНЗКТГ-2.



ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ІДІОПАТИЧНОГО ЗАКРЕПУ. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ АМЕРИКАНСЬКОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ ТА АМЕРИКАНСЬКОГО КОЛЕДЖУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Хронічний ідіопатичний закреп (ХІЗ) є поширеним розладом, який уражає близько 8-12% населення США й асоціюється зі значним погіршенням якості життя. Етіологія цієї хвороби полягає в розладах функціонування осі кишківник – мозок. Нефармакологічне лікування ХІЗ передбачає дієтологічні (збільшення вживання рідини та клітковини) й поведінкові (збільшення фізичної активності) рекомендації, а фармакологічне – застосування поліетиленгліколю, секретогогів, прокінетиків і низки безрецептурних препаратів. Рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації та Американського коледжу гастроентерології покликані надати доказові практичні рекомендації щодо фармакотерапії цього стану.

КЛІТКОВИНА

РЕКОМЕНДАЦІЯ 1

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування добавок клітковини має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Для визначення вмісту клітковини в раціоні потрібно оцінити харчування пацієнта. Добавки клітковини можуть бути першою лінією терапії ХІЗ, особливо для пацієнтів із низьким її вмістом у дієті. За даними досліджень, псиліум є ефективним, а дані щодо висівок та інуліну обмежені й непевні. У поєднанні зі збільшенням умісту клітковини в раціоні слід заохочувати пацієнтів споживати більше рідини. Основним побічним ефектом застосування добавок клітковини є виникнення флатуленції.

Клітковину поділяють на розчинну та нерозчинну. Пшеничні висівки являють собою нерозчинну клітковину, а інулін – водночас розчинну клітковину та пребіотик, здатний стимулювати ріст і активність бактерій кишківника. Псиліум теж є розчинною формою клітковини й має пребіотичний потенціал. Клітковина підвищує вагу калових мас, збільшує вміст у них рідини та бактерійну масу. Не всі форми клітковини вивчені належним чином; найбільша доказова база існує для псиліуму, але і її якість є досить низькою. Пацієнтам, які споживають мало клітковини з продуктами харчування, показане пробне застосування її добавок, оскільки клітковина є безпечним, доступним і недорогим засобом. Стандартні дози добавок клітковини потрібно споживати разом із 230-280 мл рідини.

ОСМОТИЧНІ ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

РЕКОМЕНДАЦІЯ 2

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування поліетиленгліколю має перевагу над його відсутністю.

Коментар

У разі незначного закрепу доцільно провести пробне лікування добавками клітковини або призначити клітковину в поєднанні з поліетиленгліколем. Побічними ефектами останнього є відчуття розтягнення живота, діарея, флатуленція, нудота. Відповідь на препарати поліетиленгліколю є досить стійкою та може тривати до 6 місяців.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 3

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування магнію оксиду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Тривалість застосування цього препарату в дослідженнях становила 4 тижні, хоча, ймовірно, потрібне триваліше лікування. Рекомендовано розпочинати лікування з низьких доз і за потреби підвищувати дозування. У зв'язку з ризиком розвитку гіпермагніємії застосування магнію оксиду слід уникати в пацієнтів із нирковою недостатністю.

Магній, який не всмоктався в травному тракті, створює осмотичний градієнт із виходом у просвіт кишківника рідини й електролітів. Для лікування закрепів вивчався лише магнію оксид (MgO); ефективність інших солей магнію невідома. Дозування MgO в дослідженнях становило 1,5 г/добу, однак у клінічній практиці застосовуються й дози 0,5-1 г/добу.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 4

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не переносять безрецептурні препарати або в яких безрецептурні препарати виявилися неефективними, застосування лактулози має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Поширеними дозозалежними ефектами лактулози є здуття живота та флатуленція, котрі можуть обмежувати застосування цього препарату в клінічній практиці.

Лактулоза являє собою синтетичний дисахарид (β-галактозидофруктозу), який не перетравлюється в тонкому кишківнику та має осмотичний проносний ефект. У США лактулозу схвалено для лікування закрепів у дозі 10-20 г/добу. За потреби дозу можна підвищувати до 40 г/добу. Деякі бренди лактулози можуть бути досить дорогими, хоча генеричні препарати цієї активної речовини зазвичай недорогі. Застосування лактулози доцільно розглянути тоді, коли симптоми ХІЗ не вдалося усунути за допомогою клітковини та безрецептурних препаратів, а в пацієнта не виникає значного здуття живота чи абдомінального болю на тлі застосування лактулози.

СТИМУЛЮВАЛЬНІ ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

РЕКОМЕНДАЦІЯ 5

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування бісакодилу або натрію пікосульфату протягом короткого часу або як терапія відчаю має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Поняття «протягом короткого часу» передбачає щоденне застосування впродовж ≤4 тижнів. Більша тривалість лікування також є можливою, однак існує потреба в даних щодо переносимості та побічних

ефектів за довготривалого застосування. Найпоширенішими побічними ефектами стимулювальних засобів є біль у животі, спазми та діарея. Для зменшення ймовірності розвитку цих ефектів рекомендовано розпочинати лікування з низьких доз і поступово їх підвищувати.

У ході ферментних реакцій і бісакодил, і натрію пікосульфат у кишківнику перетворюються на біс-р-гідроксифенілпіридил-2-метан. Ця активна речовина діє безпосередньо на слизову оболонку кишківника, стимулюючи перистальтику та секрецію. Застосування антибіотиків потенційно здатне зменшувати ефективність натрію пікосульфату, оскільки впливає на бактерії кишківника, які перетворюють пікосульфат на його активний метаболіт. У клінічній практиці стартова доза бісакодилу та натрію пікосульфату зазвичай становить 5 мг/добу. Початок дії стимулювальних препаратів відзначається через 6-12 годин після перорального застосування та через 30-60 хвилин після ректального. Найпоширенішими побічними ефектами цього класу проносних засобів є пронос і абдомінальний біль; більшість небажаних явищ спостерігаються протягом першого тижня лікування. Стимулювальні проносні засоби протипоказані пацієнтам із токсичним ілеусом, обструкцією кишківника, тяжкою дегідратацією та гострими запальними станами кишківника. Хоча бісакодил і натрію пікосульфат є ефективними, побічні ефекти виникають досить часто, тому ці препарати рекомендовано застосовувати лише недовго або як засоби відчаю.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 6

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування препаратів сени має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Дослідження сени тривали зазвичай 4 тижні; ймовірно, триваліше застосування теж є можливим, але воно потребує подальшого вивчення. Рекомендовано розпочинати лікування з низьких доз, підвищуючи їх за потреби. Високі дози сени можуть спричиняти біль і спазми в животі.

Сенозиди А та В – основні активні речовини сени – метаболізуються кишковою мікробіотою до реінантрону й реїну, які стимулюють продукцію простагландину Е2 та секрецію іонів хлору. Останні, своєю чергою, підсилюють перистальтику та збільшують уміст рідини в просвіті кишківника. Сенозиди не рекомендовані вагітним, оскільки хімічно подібні сполуки в експериментах на тваринах демонстрували слабкий генотоксичний вплив.

СЕКРЕТАГОГИ

РЕКОМЕНДАЦІЯ 7

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування лубіпростону має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Лубіпростон може замінити або доповнювати безрецептурні препарати. У дослідженнях тривалість лікування становила 4 тижні, однак інструкція для медичного застосування препарату не наводить жодних обмежень. У 35% пацієнтів на тлі лубіпростону виникає нудота, проте ризик цього ускладнення є дозозалежним і є нижчим у разі вживання препарату разом з їжею та водою.

Лубіпростон являє собою біциклічну жирну кислоту – похідне простагландину Е1, яка підвищує секрецію іонів хлору. Цей препарат схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для лікування ХІЗ у дозі 24 мкг 2 р/добу. Для синдрому подразненого кишківника із закрепом і для пацієнтів із помірно/тяжкою печінковою недостатністю рекомендована доза становить 8 мкг 2 р/добу. Лубіпростон покращує консистенцію випорожнень і частоту дефекацій, а також зменшує відчуття дискомфорту та здуття живота. Ефект препарату зазвичай розвивається протягом 2 днів. Лубіпростон треба приймати разом з їжею; він протипоказаний особам із підозрою на механічну обструкцію травного тракту або зі встановленим діагнозом обструкції.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 8

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування лінаклотиду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Лінаклотид може застосовуватися замість безрецептурних препаратів або на додачу до них. Тривалість лікування в дослідженнях становила 12 тижнів, але інструкція для медичного застосування препарату не передбачає обмежень. Лінаклотид може спричиняти діарею, яка призводить до самовільного припинення лікування.

Лінаклотид являє собою агоніст гуанілатциклази C, схвалений FDA для лікування ХІЗ у дозі 72 або 145 мкг/добу. Для синдрому подразненого кишківника із закрепом застосовується доза 290 мкг/добу. Препарат треба приймати окремо від їжі, щонайменше за 30 хвилин до сніданку. Лінаклотид протипоказаний особам із підозрою на механічну обструкцію травного тракту або зі встановленим діагнозом обструкції.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 9

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування плеканатиду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Плеканатид може застосовуватися замість безрецептурних препаратів або на додачу до них. Тривалість лікування в дослідженнях становила 12 тижнів, але інструкція для медичного застосування препарату не передбачає обмежень. Плеканатид може спричиняти діарею, яка призводить до самовільного припинення лікування. Рекомендована доза цього рН-залежного агоніста гуанілатциклази C при лікуванні ХІЗ і синдрому подразненого кишківника із закрепом становить 3 мг/добу; препарат приймають разом з їжею або окремо.

АГОНІСТИ СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ 5-HT₄

РЕКОМЕНДАЦІЯ 10

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування прукалоприду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Тривалість лікування в дослідженнях становила 4-24 тижні, але інструкція для медичного застосування препарату не вказує жодних обмежень. Прукалоприд застосовується на заміну безрецептурним засобам або на додачу до них. Найчастішими побічними ефектами виступають головний біль, біль у животі, нудота та діарея. Рекомендована доза прукалоприду становить 2 мг 1 р/добу, а для осіб із тяжкою дисфункцією нирок – 1 мг/добу. Прукалоприд протипоказаний пацієнтам із перфорацією або обструкцією кишківника, хворобою Крона, виразковим колітом і токсичним мегаколоном/мегаректумом.

НЕВИРІШЕНІ ДОТЕПЕР ПИТАННЯ

На жаль, наявні клінічні дослідження не оцінюють за однаковими критеріями ефективність, безпеку та переносимість препаратів для лікування ХІЗ. Даних щодо найчастіше використовуваних засобів (клітковини, лактулози, сени, докузату) досі недостатньо, а більшість випробувань передбачають лише короткотривале спостереження за пацієнтами. Це зумовлює потребу у вивченні довготривалих показників безпеки проносних засобів і встановлення їхньої здатності провокувати розвиток толерантності.

Ці рекомендації стосуються фармакотерапії ХІЗ у відносно здорових дорослих осіб, тому їх не можна застосовувати в дітей, вагітних чи пацієнтів із закрепами, спричиненими прийомом опіоїдів або злоякісними пухлинами. Загалом цей документ являє собою шаблон підходу до ведення пацієнтів із ХІЗ, але при виборі лікування варто звертати увагу на побажання й уподобання пацієнта, а також на вартість і доступність обраних медикаментів, оскільки деякі з описаних препаратів існують лише в брендovій формі та не мають дешевих генеричних аналогів.

Література

Chang L., Chey W., Imdad A., et al. American Gastroenterological Association – American College of Gastroenterology clinical practice guideline: pharmacological management of chronic idiopathic constipation. *The American Journal of Gastroenterology*. 2023; 118 (6): 936-954. doi: 10.14309/ajg.0000000000002227.

Ігор Миколайович СКРИПНИК, доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету

КИШКОВА МІКРОБІОТА Й АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ НЕОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ПАНКРЕАТИЧНОЇ ЗАЛОЗИ



Мікробіота кишківника є ключовим учасником підтримки балансу в складних взаємозв'язках гепатобіліарної системи та підшлункової залози. Вона виконує як метаболічну, так й імунологічну функцію, впливаючи на гомеостаз усього організму та патогенез широкого спектра хвороб (від незлоякісних до онкопатології).

Хронічні хвороби печінки та розлади підшлункової залози в підсумку можуть призвести до дисбалансу мікробіоти кишківника зі шкідливими наслідками для здоров'я. Натомість гармонізація кишкової мікробіоти за допомогою антибіотиків має перспективні терапевтичні можливості навіть за неінфекційних захворювань.

МІКРОБІОМ І ЗАМКНЕНЕ КОЛО ДИСБІОЗУ

Жовчовивідна система та система ворітної печінкової вени є магістралями, що з'єднують печінку й підшлункову залозу з кишківником і його складною мікробною спільнотою (кишкова мікробіота), роль якої в підтримці здоров'я людини та патогенезі низки хвороб продовжує досліджуватися.

Поняття мікробіоти нещодавно розвинулося в складний «мікробіом», який включає геном мікроорганізмів та їх взаємодію із середовищем. Дисбіоз, тобто дисбаланс у цій складній системі, може призвести до зміненої місцевої імунної відповіді та бути залученим до патогенезу захворювань через запальні опосередковані механізми [1, 2].

Зокрема, дисбіоз визнано характерною ознакою хвороби в пацієнтів із цирозом печінки: мікробіота їхнього кишківника демонструє зменшення розмаїття, відносно надмірну експресію патогенів і втрату деяких ключових таксонів. Наприклад, кількість представників відділу *Bacteroidetes* зменшено на користь *Fusobacteria* та *Proteobacteria*. Суттєво зростає кількість патогенних бактерій *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*

та *Veillonellaceae*, тоді як представництво корисних бактерій (*Bifidobacteria* та *Faecalibacterium prausnitzii*) зменшується [6-12].

Спостерігається «замкнене коло»: дисбіоз кишківника супроводжує прогресування цирозу печінки, посилюючись у пацієнтів із декомпенсацією, що, своєю чергою, пролонгує та поглиблює ураження печінки [13, 14].

РОЛЬ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ В НЕЙРОЗАПАЛЕННІ

Мікробіота кишківника є ключовим учасником складної взаємодії між кишківником і печінкою, що відповідає патогенезу ускладнень цирозу печінки, як-от печінкова енцефалопатія (ПЕ) та спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП).

У пацієнтів із цирозом печінки «синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці» (SIBO) знижує пул вторинних жовчних кислот, рівнів імуноглобуліну А та протимікробних пептидів, таким чином активуючи імунні відповіді слизової оболонки й визначаючи запалення кишківника та порушення цілісності кишкового епітелію [30, 31]. Крім того, внаслідок SIBO підвищується кишкова проникність. Цей стан, який називають «дірною кишкою», спричиняє перенесення патогенних бактерій та їхніх метаболітів із просвіту кишківника в кров [32]. Транслоковані бактеріальні продукти та метаболіти, які називаються патогенно-асоційованими молекулярними моделями, транспортуються до печінки через ворітну вену та провокують вивільнення прозапальних цитокінів (інтерферону,

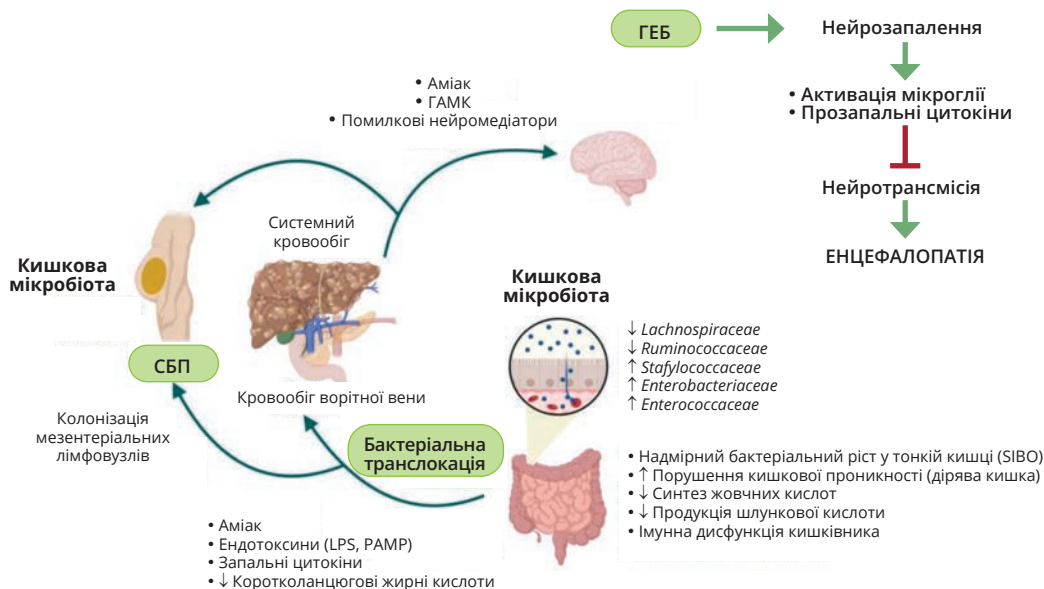


Рис. Мікробіота кишківника як ключовий учасник складної взаємодії між кишківником, печінкою та нейрозапаленням

фактора некрозу пухлин- α й інтерлейкінів). Останні знижують експресію білків щільного з'єднання в гематоенцефалічному бар'єрі (ГЕБ), змінюють експресію рецепторів ГЕБ і транспортні шляхи, руйнують цереброваскулярні ендотеліальні клітини й активують астроцити до запального реактивного стану.

Усі ці механізми порушують цілісність і збільшують проникність ГЕБ, тим самим визначаючи нейрозапальну відповідь у мозку на системне запалення [37, 38]. Нейрозапалення характеризується активацією мікроглії та продукцією прозапальних цитокінів у головному мозку, що перешкоджає нейротрансмісії, впливає на функції нейронів та індукує набряк мозку низького ступеня в поєднанні з гіперамоніємією [39] (рис.).

Іншим важливим учасником розвитку мінімальної ПЕ (яка є початковим етапом розвитку енцефалопатії, що не має неврологічних симптомів із маніфестацією когнітивних порушень) є ендотоксемія. Пацієнти з цирозом печінки та мінімальною ПЕ характеризуються підвищенням рівня представників родини клостридій (*Veillonellaceae* та *Eubacteriaceae*), а також посиленням ендотоксемії через порушення кишкового бар'єра [48, 49].

СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ПЕ

Сучасні терапевтичні стратегії лікування мінімальної ПЕ ґрунтуються на корекції кишкової мікробіоти, метою якої є зміна її складу, пригнічення росту патогенних бактерій і зменшення продукції та всмоктування аміаку. При цьому основним агентом є лактулоза – синтетичний дисахарид, який

не всмоктується. Вона здатна скорочувати час контакту між вмістом просвіту та слизовою оболонкою кишківника, а також знижувати рН товстої кишки, створюючи несприятливе середовище для бактерій, що продукують уреазу, як-от *Streptococcus salivarius*, а також сприяти росту корисних сахаролітичних бактерій (*Bifidobacterium* і *Lactobacillus*), зменшенню поглинання аміаку [53].

Як вторинна профілактика на додаток до лактулози рекомендується застосування антибіотиків. Неоміцин, ванкоміцин, ампіцилін і метронідазол є основними агентами, які досліджувалися в умовах явної ПЕ. На жаль, побічні ефекти, як-от нефротоксичність, ототоксичність і периферична нейропатія, разом із ризиком індукції бактеріальної резистентності обмежують їх використання в клінічній практиці [54-56]. Водночас докази їхньої ефективності щодо явної ПЕ обмежені. Отже, тривале застосування зазначених антибіотиків не рекомендується.

Деякі клінічні випробування для лікування ПЕ використовували нітазоксанид, новий антибіотик широкого спектра дії та протипаразитарний засіб, з активністю проти анаеробів і хорошим профілем безпеки, порівняним із рифаксиміном; але даних щодо його ефективності досі немає [57, 58].

Рифаксимін, пероральний напівсинтетичний антибіотик із мінімальною абсорбцією, спрямований проти β -субодиниці бактеріальної РНК-полімерази, з широким спектром дії проти аеробних і анаеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій, є єдиним рекомендованим засобом у цій ситуації [59].

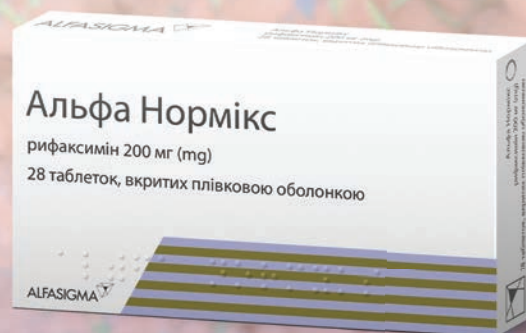


АЛЬФА НОРМІКС

Рифаксимін-α 200мг

ОДИН ІНСТРУМЕНТ¹ — БЕЗЛІЧ МОЖЛИВОСТЕЙ

ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ БАЛАНСУ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ²



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

Показання³

- синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці
- синдром подразненого кишечника⁴
- печінкова енцефалопатія
- дивертикулярна хвороба кишечника
- запальні захворювання кишечника
- гострі шлунково-кишкові інфекції та діарея мандрівників
- профілактика інфекційних ускладнень при колоректальних хірургічних втручаннях

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 200 мг рифаксиміну.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби, що застосовуються при кишкових інфекціях, антибіотики (рифаксимін). Код АТХ: A07A A11.

Протипоказання. Гіперчутливість до рифаксиміну, інших похідних рифаміцину або до будь-яких допоміжних речовин препарату; реакції гіперчутливості включають екзfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк та анафілаксію; непрохідність кишечника; тяжкі виразкові ураження кишечника.

Спосіб застосування та дози. Дорослі і діти віком від 12 років: від 1 таблетки 3 рази на добу до 2 таблеток 2 - 3 рази на добу (відповідає добовій дозі 600 - 1200 мг рифаксиміну). Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів і залежить від клінічної відповіді на лікування. Повторний курс лікування можна проводити з перервою тривалістю 20 - 40 днів.

Побічні реакції. Найбільш розповсюджені побічні ефекти ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): з боку ШКТ: біль у животі, закреп, раптові позиви до дефекації, діарея, метеоризм, відчуття здуття, нудота, блювання, ректальні тенезми; з боку нервової системи: запаморочення, головний біль; загальні розлади: підвищення температури. Більшість зазначених побічних реакцій (зокрема розлади з боку шлунково-кишкового тракту) також можуть бути симптомами основного захворювання, у клінічних дослідженнях вони спостерігались з тією ж частотою, що і у пацієнтів, які приймали плацебо.

Відпускається за рецептом. Виробник: Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A.

Місцезнаходження виробника: Віа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Реєстраційне посвідчення: UA/9360/01/01 від 22.02.2019.

1. Wang PL, Flemming JA, Bears, beets, rifaximin. Can Liver J. 2021 Nov 11;4(4):438-442. doi: 10.3138/canlivi-2021-0026.

2. Ponziani FR, Gasbarrini A, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. World J Gastroenterol 2017; 23(25): 4491-4499.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфа Нормікс. Інформація подана в скороченому вигляді.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксифаксан. Інформація подана в скороченому вигляді.

Офіційний дистриб'ютор в Україні **ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»**

м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1

+38(044) 359-01-09

office@sona-pharmexim.com

www.sona-pharmexim.com.ua



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

У випадку виникнення побічної реакції чи у випадку відсутності ефекту на лікарський засіб, будь ласка, надішліть повідомлення у Державний Експертний Центр України за посиланням: <http://aisf.dec.gov.ua>. Скарги на якість лікарського засобу, а також інформацію з безпеки лікарського засобу просимо повідомити ТОВ «Сона-фармексім»

телефоном: +38 (044) 359-01-09 або електронною поштою office@sona-pharmexim.com

ЕФЕКТИВНІСТЬ РИФАКСИМІНУ

Рифаксимін сприяє позитивним еубіотичним модифікаціям у кишковій екосистемі, збільшуючи популяції *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Faecalibacterium prausnitzii*. Він продемонстрував протизапальні властивості, а також ефективність щодо зменшення бактеріальної вірулентності та мікробної транслокації з кишківника [60].

За даними багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження в пацієнтів із цирозом печінки з рецидивною явною ПЕ, 90% з яких також отримували лактулозу, рифаксимін істотно зменшив частоту госпіталізацій і рецидивів ПЕ протягом 6 місяців, при цьому не було зафіксовано суттєвих відмінностей між групою рифаксиміну та плацебо щодо побічних ефектів. Ці результати стали підґрунтям для схвалення застосування рифаксиміну при ПЕ Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) [61].

Метааналіз 12 рандомізованих контрольованих досліджень щодо лікування ПЕ виявив, що ефективність рифаксиміну була еквівалентною ефективності традиційних пероральних антибіотиків (неоміцину або паромоміцину) та лактулози, але з кращим профілем безпеки. Що стосується вторинних результатів, то в пацієнтів, які приймали рифаксимін, спостерігалися значне покращення електроенцефалограми та ступеня ПЕ, нижчі рівні аміаку, а також зменшення астериксису (гіперкінезу, що виявляється мимовільними рухами кисті, які повторюються в неправильному ритмі) та покращення когнітивних функцій [62].

Рифаксимін модулює функцію кишкової мікробіоти, підвищуючи сироваткові рівні довголанцюгових жирних кислот і проміжних продуктів метаболізму вуглеводів, знижуючи сироваткові прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-1 β та -6) [41, 63].

Окрім того, рифаксимін зменшує ендотоксемию й гіперамоніємію, спричинену підвищенням активності глутамінази тонкої кишки та зниженням рівня глутаміну в кишківнику. Це сприяє зменшенню кількості бактерій, що продукують аміак, як-от *Clostridium* і *Streptococcus*, і модуляції бактеріальних метаболітів [41, 64, 65].

РИФАКСИМІН У ЗАПОБІГАННІ РОЗВИТКУ ТА РЕЦИДИВУ СБП У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦИРОЗОМ ПЕЧІНКИ

СБП є найпоширенішою інфекцією, яка спостерігається в пацієнтів із прогресивним цирозом

печінки й асцитом, будучи важливою причиною гострого декомпенсованого цирозу, з однорічною смертністю в 66% пацієнтів [16].

Клінічні й експериментальні дослідження показали, що пригнічення росту кишкової грамнегативної аеробної флори знижує частоту СБП у пацієнтів із цирозом [81]. Саме тому настанови Американської та Європейської асоціацій із вивчення захворювань печінки рекомендують антибіотикопрофілактику для запобігання розвитку СБП та його рецидиву [82-85].

Застосування 4-тижневої схеми лікування рифаксиміном у дозі 1200 мг/добу значно знижувало кількість нейтрофілів у пацієнтів із цирозом печінки та стерильним асцитом через істотне зниженням бактеріального ендотоксину в плазмі [88]. За даними досліджень, використання рифаксиміну значно зменшує кількість поліморфноядерних клітин в асцитичній рідині та сприяє зниженню частоти СБП на 72% у пацієнтів із цирозом печінки [90].

Рифаксимін також перевершує норфлоксацин у запобіганні бактеріальній транслокації та СБП і здатний модулювати середовище прозапальних і протизапальних цитокінів крові в пацієнтів із СБП [91, 95].

Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1742 пацієнтів показав, що рифаксимін перевершує норфлоксацин, а також норфлоксацин із триметопримом/сульфаметоксазолом порівняно з плацебо щодо зниження частоти СБП. Крім того, рифаксимін отримав найвищу оцінку щодо зниження ризику смерті/трансплантації [94].

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ПЕРВИННОГО СКЛЕРОЗИВНОГО ХОЛАНГІТУ

Первинний склерозивний холангіт (ПСХ) – це імуніопосередковане хронічне холестатичне захворювання печінки, ознаками якого є запалення, фіброз і руйнування внутрішньо- та позапечінкових жовчних проток, що може призвести до цирозу печінки. У більшості випадків це пов'язано із запальними хворобами кишківника. Запалення проток може спричиняти звуження загальних жовчних проток і більших за розміром внутрішньопечінкових проток, які перешкоджають відтоку жовчі, зумовлюючи суперінфекції.

ПСХ зі стриктурами потребує частого використання антибіотиків через холангіт [144, 145]. Лікування домінувальних стриктур жовчних шляхів полягає в дилатації за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Через високий ризик контамінації жовчі та розвитку суперінфекції під час процедури рекомендується антибіотикопрофілактика

(особливо у випадках, коли повне дренивання малоімовірне, або пацієнт має цироз печінки й асцит) [146-149].

Було проведено кілька досліджень для оцінки використання антибіотиків у лікуванні ПСХ із суперечливими результатами. Антибіотики, що не всмоктуються, як-от рифаксимін, паромоміцин, неоміцин і пероральний ванкоміцин, використовувалися з основною метою зменшення запальних елементів і потенційних патогенів у мікробіоті кишківника. Натомість антибіотики, що всмоктуються, як-от метронідазол, долають

кишковий бар'єр для досягнення терапевтичних концентрацій у сироватці та жовчі, таким чином діючи як на кишківник, так і на жовч.

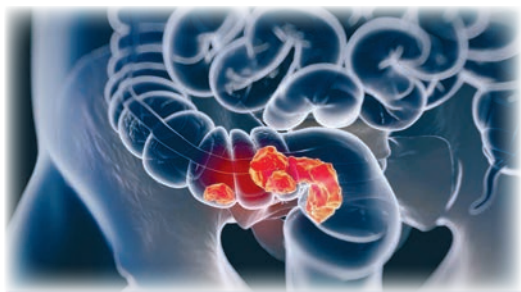
Загалом використання антибіотиків може відігравати певну роль у лікуванні ПСХ. Проте ідеальна схема, дозування та тривалість лікування антибактерійними препаратами при ПСХ досі остаточно не встановлені. Отже, для підтвердження цих багатобічальних результатів потрібні більша кількість пацієнтів, використання даних гістопатології та клінічних результатів, а також триваліший період спостереження.

ВИСНОВКИ

- Гепатобіліарна система та підшлункова залоза є складним механізмом із тісно взаємопов'язаними функціями, центром якого є кишкова мікробіота.
- Кишковий мікробіом виконує метаболічні й імунологічні функції, що як впливають на гомеостаз окремих організмів, так і зумовлюють виникнення широкого спектра неінфекційних захворювань.
- Корекція кишкової мікробіоти за допомогою антибіотиків є новаторською стратегією зі значними терапевтичними можливостями навіть за неінфекційних захворювань.
- Рифаксимін сприяє позитивним еубіотичним модифікаціям у кишковій екосистемі. Він продемонстрував ефективність у терапії ПЕ, запобіганні розвитку та рецидивуванню СБП, а також є перспективним агентом у лікуванні ПСХ.

Література

Di Vincenzo F., et al. Gut microbiota and antibiotic treatments for the main non-oncologic hepato-biliary-pancreatic disorders. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (6): 1068. doi: 10.3390/antibiotics12061068.



МЕТОДИ СКРИНІНГУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ: ООНОВЛЕННЯ 2023 РОКУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Колоректальний рак (КРР) є важливою причиною захворюваності та смертності в усьому світі. Двома найзначнішими перевагами скринінгу КРР є профілактика цієї онкопатології та її раннє виявлення.

ПОШИРЕНІСТЬ І ЧИННИКИ РИЗИКУ КРР

Рак товстої кишки, або КРР, є четвертим за поширеністю раком, що становить 10% усіх нових випадків злоякісних новоутворень, і п'ятою за поширеністю причиною смерті, пов'язаною з раком, що становить приблизно 550 тисяч смертей на рік у всьому світі.

Тоді як у 25-50% пацієнтів із КРР ця патологія виявляється на ранній стадії (хоча пізніше можуть виникати рецидиви або метастази), у 25% пацієнтів хвороба діагностується на пізній стадії, що асоційовано з поганим прогнозом і п'ятирічним загальним рівнем виживаності лише 14% [1].

Розвиток КРР є наслідком змін у здоровому епітелії товстої кишки, включаючи розвиток аденоматозних поліпів, які можуть розмножуватися та збільшуватися в розмірах, спричиняючи з часом накопичення генетичних і епігенетичних мутацій (рис. 1).

Поліпи зі злоякісними характеристиками мають потенціал для метастазування, навіть якщо не всі вони розвиваються в інвазивний рак. Через таке безконтрольне зростання поліпи починають уражати сусідні тканини, особливо стінку кишківника, і зрештою переміщуються у віддалені місця лімфатичною та кровоносною системами [2].

Чинники ризику КРР включають вік, наявність в анамнезі хронічних хвороб, як-от запальна хвороба кишківника (ЗХК) та хвороба Крона, малорухливий спосіб життя, ожиріння, неправильне харчування, куріння й уживання алкоголю. Отже, збільшення частоти КРР у промислово розвинутих країнах може бути пов'язане зі старінням населення, поганими харчовими звичками та відповідним зростанням поширеності чинників ризику, як-от куріння, недостатня фізична активність і ожиріння [3].

Терапія КРР усе ще стикається зі значними клінічними проблемами в аспектах раннього виявлення й ефективного лікування. Тому терміново потрібний пошук нових молекул, асоційованих із пухлиною, які можна було б використовувати для розроблення нових клінічних діагностичних і терапевтичних цілей для різних злоякісних новоутворень [4].

ОСОБЛИВОСТІ СКРИНІНГУ КРР

Метою скринінгу КРР є виявлення цієї онкопатології на ранній стадії та видалення аденом і так званих сидячих зубчастих уражень (поліпів). Поширені аденоматозні поліпи можна виявити за допомогою деяких методів скринінгу, як-от колоноскопія, сигмоїдоскопія, комп'ютерна томографічна колонографія (КТК) та меншою мірою аналіз калу,

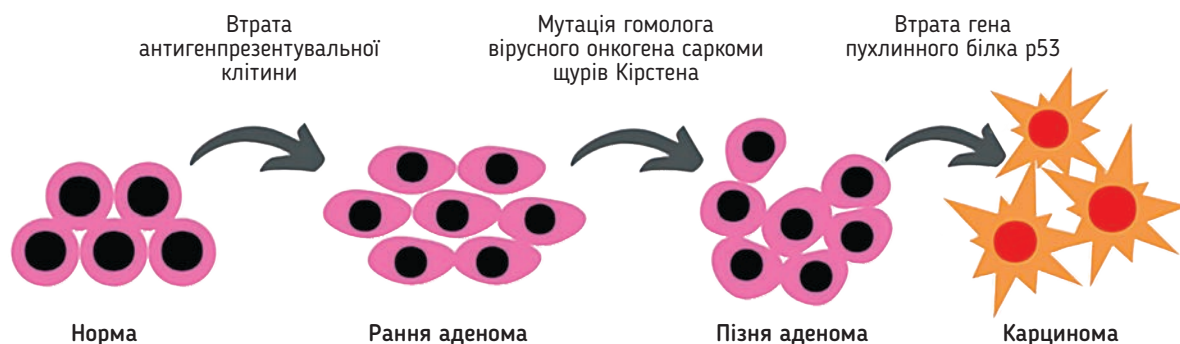


Рис. 1. Молекулярний патогенез КРР

але найкращим методом для виявлення поліпів є колоноскопія. Ендоскопічне видалення поліпа знижує ризик розвитку КРР і летальність від нього. «Ідеальний» скринінговий тест має бути високочутливим і специфічним, неінвазивним, безпечним, здійсненним і доступним [5-7].

Один із методів класифікації скринінгових тестів КРР полягає в поділі їх на одноетапні (наприклад, колоноскопія, котра є діагностичною та терапевтичною) або двоетапні, які в разі позитивного результату потребують колоноскопії для завершення процесу скринінгу. За винятком колоноскопії, всі скринінгові тести мають два етапи. Те, що позитивний результат потребує подальшої колоноскопії, є суттєвим недоліком скринінгових тестів КРР, не заснованих на колоноскопії, як-от гнучка сигмоїдоскопія (ГС), томографічна колонографія або капсульна ендоскопія товстої кишки. Цей двоетапний метод тестування успішніше використовується в організованому скринінгу та потребує потужної системної підтримки для завершення каскаду скринінгу.

Особи, які відмовляються або не можуть пройти колоноскопію чи фекальний імунохімічний тест, а також особи з неповною колоноскопією мають пройти один із додаткових двоетапних тестів, як-от багатоцільовий тест ДНК калу (мтс-ДНК), томографічна колонографія або капсульна ендоскопія. Досліджень, що порівнюють їхню ефективність, мало.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРОХОДЖЕННЯ СКРИНІНГУ

Метою скринінгу є виявлення КРР на ранній стадії, коли є ймовірність, що його можна буде

вилікувати. Раку товстої кишки можна уникнути завдяки скринінгу, оскільки з його допомогою можливо виявити та видалити колоректальні поліпи до того, як вони переростуть у рак. Ці два результати здатні знизити загальну смертність від КРР [11].

Для пацієнтів зі звичайним ризиком КРР Американське онкологічне товариство (ACS) відмовилося від рекомендацій щодо скринінгу методом колоноскопії у віці від 45 до 50 років. Пацієнти з КРР, ЗХК, поліпами, опроміненням черевної порожнини, сімейним анамнезом КРР або спадковим синдромом КРР мають бути ідентифіковані як такі, що мають підвищений ризик (наприклад, спадковий неполіпозний КРР або сімейний аденоматозний поліпоз) [12].

З огляду на вподобання пацієнтів і наявність тестів ACS рекомендує, щоб дорослі віком від 45 років із середнім ризиком розвитку КРР проходили плановий скринінг за допомогою або високочутливого тесту на основі калу, або візуального огляду. Усі позитивні результати неколоноскопичних скринінгових тестів слід негайно супроводжувати колоноскопією як частиною процедури скринінгу. Пропозиція розпочати скринінг у 45 років є обмеженою. Настійно рекомендується, щоб дорослі віком від 50 років проходили плановий скринінг [8].

МЕТОДИ СКРИНІНГУ КРР

Кілька інвазивних і неінвазивних тестів використовуються для діагностики КРР. На рисунку 2 зображено всі поточні, нові та майбутні скринінгові тести, які можна використовувати для виявлення КРР.

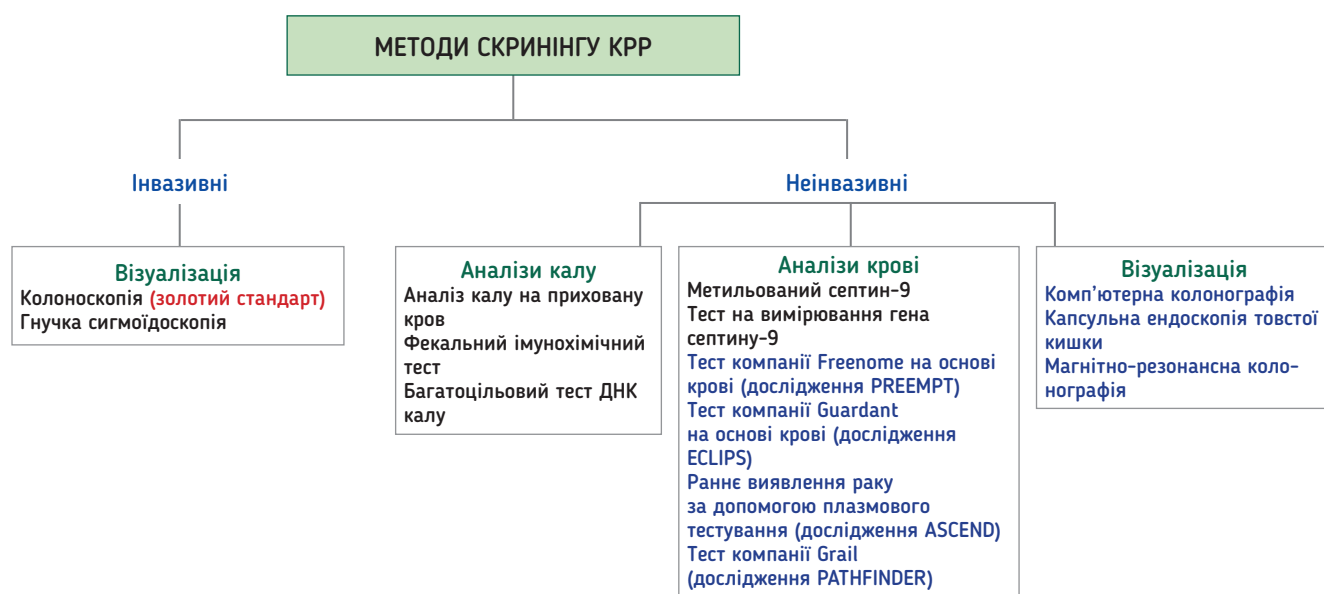


Рис. 2. Методи скринінгу КРР

ІНВАЗИВНІ ТЕСТИ

▣ Колоноскопія

Золотим стандартом скринінгу КРР та ідентифікації аденоми є колоноскопія. Це єдиний скринінговий метод, який має можливість поєднувати видалення аденоми з лікувальними заходами. Наразі колоноскопія є наступним кроком для встановлення остаточного діагнозу та потенційного лікування, коли інші методи обстеження дають позитивні результати. Термінальний відділ клубової кишки, ілеоцекальний клапан і отвір апендикса є трьома ендоскопічними орієнтирами, які допомагають шлунково-кишковим ендоскопістам визначити місцезнаходження ілеоцекуми під час колоноскопії [9].

Показаннями для колоноскопії є КРР і його попередники, крововилив у нижній частині шлунково-кишкового тракту, ЗХК, діарея та терапевтичні цілі, як-от поліпектомія, зупинка кровотечі й розширення стенозованих ділянок. Зазначені розлади також контролюються, діагностуються та лікуються за допомогою цього методу [10].

Очікується, що колоноскопія з поліпектомією й надалі залишатиметься наріжним каменем профілактики КРР, навіть із новими скринінговими тестами.

Перспективним напрямом є колоноскопія за допомогою штучного інтелекту, яка покращує характеристику та виявлення поліпів [21].

▣ Гнучка сигмоїдоскопія

Останніми роками ГС набула значної популярності завдяки зручності. Процедура передбачає візуальний огляд низхідної, ректосигмоподібної та прямої кишок за допомогою колоноскопа після введення клізми або проносного для сприяння дистальній евакуації кишківника [22]. ГС займає менше часу та є зручнішою у виконанні порівняно з колоноскопією, яка також часто потребує седації. Проте ГС обмежується лише дистальним відділом товстої кишки й часто потребує проведення колоноскопії для підтвердження позитивного результату тесту. Як ACS, так і Американський коледж гастроентерології (ACG) рекомендують починати скринінг ГС у віці 50 років і проводити його надалі що 5 років [24].

НЕІНВАЗИВНІ ТЕСТИ

▣ Аналіз калу на приховану кров

Високочутливий аналіз калу на приховану кров на основі гваяку (HSgFOBT) – це метод скринінгу на основі калу, який використовує реакцію окислення для виявлення колоректальних поліпів і злоякісних пухлин. Згідно з цією технікою скринінгу люди

мають щорічно здавати три послідовні зразки калу, будь-який ненормальний результат виправдовує колоноскопію для перевірки колоректальних поліпів або злоякісних новоутворень. Метааналіз 6 досліджень, проведених протягом 15-річного періоду, показав, що скринінг за допомогою цього аналізу знижує смертність, пов'язану з КРР, але не знижує частоту КРР [31].

▣ Імунохімічне дослідження калу

Імунохімічне дослідження калу оцінює наявність прихованої крові в спонтанному зразку фекалій за допомогою антитіл проти глобінової частини гема. Чутливість для розвиненої колоректальної неоплазії та КРР коливається від 25 до 27% і від 74 до 81% відповідно [28].

▣ Багатоцільовий тест ДНК калу

Багатоцільовий тест ДНК калу (мтс-ДНК) схвалено Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) в серпні 2014 року для скринінгу людей віком 50 років і старше, які мають середній ризик розвитку КРР. Пацієнти можуть зібрати один довільний зразок калу вдома для тестування мтс-ДНК, не вносячи жодних змін у свій раціон чи режим прийому ліків. Тест визначає 10 біомаркерів, включаючи змінену ДНК людини та гемоглобін, котрі, як відомо, пов'язані з КРР і передраковими ураженнями. Тест створює зведений єдиний «негативний» або «позитивний» результат пацієнта з використанням нормалізувального гена β -актину та результатів усіх біомаркерів [41].

Проте метод мтс-ДНК має неприйнятно низьке прогностичне значення для використання як скринінгового тесту на КРР і не призначений для користувачів, які не підлягають скринінгу середнього ризику, наприклад осіб із поліпами та КРР в анамнезі, сімейною історією поліпів або КРР тощо [42, 43].

▣ Капсульна ендоскопія товстої кишки

Запровадження капсульної ендоскопії товстої кишки було революційним для скринінгу КРР. Винахід транзистора дав змогу створити компактні електронні радіотелеметричні капсули для дослідження шлунково-кишкового тракту [47]. У 2000 році було запроваджено відеотелеметричну капсульну ендоскопію тонкої кишки. Капсула отримує зображення під час руху шлунково-кишковим трактом за допомогою перистальтики й освітлення білим світлодіодом (LED) [48].

Цей метод є безпечним, неінвазивним і ефективним інструментом скринінгу для виявлення КРР і поліпів. Ситуації, які є протипоказаннями до використання колоноскопії, або седації, або неповної

колоноскопії, підкреслюють альтернативне використання капсульної ендоскопії як методу скринінгу. Абсолютними протипоказаннями до колоноскопії, за яких може бути розглянута капсульна ендоскопія, є: відмова пацієнта; нещодавно перенесений інфаркт міокарда; гемодинамічна нестабільність; перитоніт; нещодавня операція з анастомозом товстої кишки; пошкодження або відновлення кишківника [53].

Протипоказання до седації, за яких може розглядатися капсульна ендоскопія, включають ранні стадії вагітності; алергію на седативні засоби; використання протипоказаних препаратів, зокрема в разі міастенії (діазепам, флунітразепам), вірусу імунodefіциту людини (інгібітори протеази, наприклад ритонавір) або гострої закритокутової глаукоми (діазепам, флунітразепам) [54].

▣ **Комп'ютерна колонографія**

В останнє десятиліття КТК, або «віртуальну колонографію», використовували як новий метод скринінгу. Її переваги включають високу ефективність, простоту виконання та відносну безпеку, хоча ризик радіації нині обговорюється.

КТК продемонструвала високий ступінь точності та специфічності, особливо для поліпів розміром понад 10 см. Для поліпів розміром менш як 10 см вона показує хорошу специфічність, якщо поліпи мають інші підозрілі характеристики [59]. Недоліків КТК небагато порівняно з ризиком перфорації та додатковою госпіталізацією для звичайної колоноскопії. Ризик радіаційного опромінення під час парного сканування КТК оцінювався як приблизно 0,14% для 50-річних пацієнтів [61].

▣ **Магнітно-резонансна колонографія**

Магнітно-резонансна колонографія (МРК) має низьку чутливість і специфічність, особливо

для малих поліпів, а також в осіб із середнім ризиком [62, 63]. Рівень виявлення аденоми вважається найважливішим аспектом будь-якої діагностичної модальності; він був низьким для МРК, особливо для уражень розміром менш як 5 см через обмежену просторову роздільну здатність [62, 64]. Отже, скринінг за допомогою колоноскопії залишається золотим стандартом для виявлення КРР, незважаючи на всі ускладнення, пов'язані з процедурою, але МРК є привабливою альтернативою звичайним колоноскопіям.

▣ **Біомаркери раку товстої кишки**

Нині концепція біомаркерів постійно оновлюється. Згідно з поточними клінічними стандартами вимірювання біомаркерів КРР (на основі калу, крові, а також прогностичних біомаркерів) має бути дешевим і зручним для ідентифікації раку, має давати змогу з'ясувати прогноз хвороби й передбачити відповідь на певне лікування, що згодом покращує прогноз пацієнта та якість життя.

На ранніх стадіях колоректального канцерогенезу епігенетичні модифікації зазвичай відбуваються частіше, ніж генетичні мутації; це вказує на те, що вони можуть бути кориснішими як наступне покоління діагностичних біомаркерів для ідентифікації поліпів товстої кишки та злоякісних пухлин [68].

ВИСНОВКИ

Профілактика та виявлення раку на ранній стадії є двома найважливішими перевагами скринінгу КРР. Скринінг за допомогою колоноскопії залишається золотим стандартом для виявлення КРР.

Подальший розвиток передових технологій скринінгу має потенціал для зменшення загального глобального тягаря КРР, оскільки раннє виявлення є вирішальним для лікування цієї хвороби.



Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років!

МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!



*Ексклюзивно
Професійно
Сучасно*

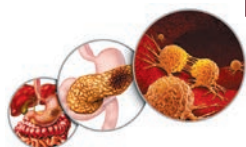


ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

РАЦІОНАЛЬНЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ФЕРМЕНТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПАЦІЄНТАМ ІЗ РАКОМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ



Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Щороку лише в США діагностують майже 64 000 нових випадків раку підшлункової залози (ПЗ). Рак ПЗ вважається четвертою основною причиною смерті від раку в осіб обох статей, показник 5-річної виживаності становить лише 12% [1]. Більшість пухлин розвивається з протокового епітелію головки ПЗ, спричиняючи механічну обструкцію відтоку панкреатичного соку, що призводить до екзокринної панкреатичної недостатності (ЕПН) [2]. У багатоцентровому дослідженні, в якому взяли участь пацієнти з екзокринним раком ПЗ (n=185), описано найпоширеніші ознаки та симптоми цієї хвороби: астенія (86%), анорексія (83%), втрата ваги (85%), абдомінальний біль (79%), жовтяниця (55%), знебарвлені або глинисті випорожнення (54%), нудота (51%), діарея (44%), блювання (33%) та стеаторея (25%), які можуть посилюватися на тлі ЕПН [3]. Пацієнти з ЕПН часто скаржаться на метеоризм із неприємним запахом, здуття живота та загострення болю під час їди. Характерною є мальабсорбція жирів, тому пацієнти схильні до розвитку дефіциту жиророзчинних вітамінів. Наприклад, нічна сліпота виникає через дефіцит вітаміну А, метаболічні хвороби кісток (остеомалія або остеопороз) – через недостатність вітаміну D, активація окислювального стресу в клітинах – через нестачу вітаміну Е, порушення зсідання крові – через дефіцит вітаміну К [4].

Майже у двох третин пацієнтів із пухлинами головки ПЗ розвивається ЕПН, яка з прогресуванням хвороби починає турбувати 9 із 10 пацієнтів [5]. До чинників, які спричиняють розвиток ЕПН у разі раку ПЗ, відносять обструкцію пухлиною головної панкреатичної протоки, зниження секреції холецистокініну, зменшення доставки бікарбонату та втрату первинної паренхіми залози, в тому числі після хірургічної резекції й опромінення [6]. Значне пошкодження нервів після видалення лімфатичних вузлів під час утручання на ПЗ також може призвести до асинхронності між надходженням жовчі та ферментів, зниження стимуляції ПЗ.

Діагностичні візуалізаційні дослідження, як-от комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ендоскопічне ультразвукове дослідження, не можуть точно діагностувати ЕПН. У хворих із тяжким перебігом ЕПН спостерігається підвищена концентрація жиру в калі. Тест на фекальну еластазу (ФЕ) є найбільш чутливим і специфічним дослідженням функції ПЗ [7]. ФЕ, фермент ПЗ, залишається стабільним під час транзиту шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Уміст ФЕ 100-200 мкг/г калу свідчить про легку та помірну панкреатичну недостатність, тоді як рівень <100 мкг/г указує на тяжку ЕПН. Однак водяниста діарея може призвести до хибнопозитивного результату тесту через розведення зразка калу. Захворювання, котрі впливають

на поглинання жирних кислот слизовою оболонкою (хвороба Крона, синдром надмірного бактерійного росту, непереносимість лактози, лямбліоз, холестаз та інші хвороби жовчовивідних шляхів, коліти, целіакія та синдром короткої кишки), також можуть спричинити зменшення вмісту ФЕ [8]. Цей факт треба брати до уваги, якщо пацієнт погано відповідає на замісну ферментну терапію (ЗФТ), оскільки також може відзначатися супутня гастроінтестинальна патологія. Утім, дослідження ФЕ не є обов'язковою умовою для призначення ЗФТ через високу поширеність ЕПН у хворих на рак ПЗ. Емпіричне застосування ЗФТ рекомендується за підозри на мальабсорбцію жирів, яка характеризується здуттям живота, стеатореєю, діареєю та втратою ваги [7].

Паліативна медицина є невід'ємною частиною й основою лікування хворих на рак ПЗ. Прояви ЕПН можна полегшити за допомогою ЗФТ, однак цьому зазвичай не навчають у паліативній медицині. Крім того, основною проблемою ЗФТ є її недостатнє використання в когорті хворих на рак ПЗ. У ретроспективному дослідженні, проведеному за участю хворих на рак ПЗ (n=4554), лише 21,7% пацієнтам призначили ЗФТ, тоді як справжня поширеність ЕПН є значно вищою [12]. Метою цієї статті є наведення огляду ЗФТ й описання доцільності її використання для полегшення симптомів, спричинених раком ПЗ.

ФАРМАКОЛОГІЯ

Загальними показаннями до проведення ЗФТ є рак ПЗ, внутрішньопротокові папілярні муцинозні неоплазії, передракові муцинозні кісти, доброякісні пухлини ПЗ, панкреатектомія, муковісцидоз і хронічний панкреатит (ХП) [14, 15]. Аденокарцинома протока ПЗ є домінувальним (>90% випадків) підтипом екзокринного раку ПЗ, за якої показник загальної 5-річної виживаності становить лише 8,5% [15, 16]. Муковісцидоз є найпоширенішою причиною ЕПН у дітей, остання може впливати на їхній ріст через мальабсорбцію поживних речовин [17]. ХП є основною причиною ЕПН серед дорослих [14]. Прогресивне запалення ПЗ, котре виникає на тлі ХП, може призвести до погіршення стану паренхіми ПЗ і, як наслідок, до панкреатичної недостатності, що зумовлює виникнення мальнутриції, втрату ваги та стеаторею [18].

ЗФТ допомагає покращити травлення та засвоєння поживних речовин. Капсули з панкреатичними ферментами не діють системно, оскільки ферменти не всмоктуються в ШКТ [19]. Капсули мають кишковорозчинну оболонку, яка допомагає протистояти її руйнуванню, коли капсула потрапляє в кисле середовище шлунка. Ферменти вивільняються лише тоді, коли капсула досягає дванадцятипалої кишки (ДПК), де рівень рН >5,5 [20]. У пацієнтів, які отримують ЗФТ, відзначають різке зниження вмісту жиру в калі [21]. Фундаментальний принцип ЗФТ полягає в тому, що достатня кількість ферментів ПЗ має змішуватися з їжею при відповідному рівні рН середовища для забезпечення найбільшої ферментативної активності. Пацієнти повинні суворо дотримуватися детальних інструкцій щодо застосування ЗФТ, які наведено нижче.

ФАРМАКОДИНАМІКА

Нездатність повністю перетравлювати жири призводить до мальдигестії або мальабсорбції. У клінічних дослідженнях застосування ЗФТ у вигляді суміші амілази, ліпази та протеази сприяло вірогідному покращенню коефіцієнта всмоктування жиру й абсорбції азоту, що супроводжувалося збільшенням ваги й індексу маси тіла [17].

За прогнозами, майже 85% пацієнтів із раком ПЗ втратять масу тіла [3]. Невелике дослідження довело, що комбіноване призначення 8-тижневої ЗФТ з одночасним консультуванням із питань дієтичного харчування сприяло меншому зниженню маси тіла в пацієнтів із нерезектабельною головною ПЗ порівняно з плацебо (0,7 проти 2,2 кг відповідно) [23]. Це може свідчити про те, що ЗФТ здатна запобігти подальшій втраті ваги за умов активного лікування мальабсорбції жирів. Інше

дослідження показало зменшення відчуття порушення травлення, світло-жовтих випорожнень і наявності видимих харчових частинок у калі в тих пацієнтів, які приймали ЗФТ належним чином [24, 25].

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Препарати для ЗФТ отримують із ПЗ свиней. Капсули містять комбінацію ліпаз, протеаз і амілаз, які каталізують гідроліз жирів до гліцерину та жирних кислот, білків – до пептидів і амінокислот, крохмалю – до декстринів і коротколанцюгових вуглеводів відповідно. ДПК має більш лужне (основне) середовище рН через секрецію бікарбонату ПЗ та жовчі печінкою. Кишковорозчинна оболонка ферментних препаратів (ФП) спеціально розроблена для розчинення в ДПК, що забезпечує вивільнення ферментів [20].

ФАРМАКОКІНЕТИКА

ФП мінімально всмоктуються в ШКТ; отже, вони не потрапляють у кровоток у значній кількості та не є системно активними. Вплив ЗФТ обмежується просвітом кишківника, де вона допомагає розщеплювати їжу до компонентів, що всмоктуються. ФП повністю виводяться з калом. Оскільки ФП діють локально в ШКТ, обсяг розподілу їх, зв'язування з білками, метаболізм, елімінація, період напіввиведення та кліренс не мають значення [14].

ДОЗУВАННЯ ТА ФОРМИ ВИПУСКУ

Дозування ФП ґрунтується на вимірюванні вмісту ліпази. Початкова доза ЗФТ становить 500 ОД ліпази на кілограм маси тіла на один прийом їжі. Дозування треба змінювати залежно від вмісту жирів у раціоні харчування, клінічних симптомів і тяжкості стеатореї [14]. Зменшення стеатореї до 15 г жиру на добу спостерігається при додаванні ЗФТ у дозі 25 000-40 000 ОД ліпази за один прийом їжі. Однак дози мають значною мірою залежати від тяжкості хвороби й обсягу їжі [27]. Крім того, половину розрахованої для пацієнта дози рекомендується приймати під час перекусів.

ФП не є біоеквівалентними та взаємозамінними, оскільки їхні лікарські форми відрізняються за концентрацією ліпази, протеази й амілази. Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) схвалило загалом п'ять препаратів із кишковорозчинною оболонкою: Креон®, Зенпеп®, Панкреаза®, Пертзі® та Релізорб®. Креон® є загальнодоступним препаратом для ЗФТ, він був першим ФП, схваленим FDA (2009). Препарати з кишковорозчинною оболонкою призначені насамперед для пацієнтів, у яких зберігається

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у
найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Проявляє максимум ліпазної
активності **ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН**⁴
після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵



Креон мінімікросфери®
допомагає перетравлювати
максимальний об'єм їжі⁵



Підтримує власне травлення,
не пригнічуючи роботу підшлункової
залози^{1,5}



Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

ДПК – дванадцятипала кишка

1. Бельмер С.В., Розумовський А.Ю., Хавкін А.І., Корниченко Е.О., Приворотський В.Ф. Хвороби підшлункової залози у дітей. – М.: ВД «Медпрактика-М», 2019. – 528с.

2. Захаренко С.М., Мехтієв С.М. Ферментні препарати у патогенетичній терапії діарейних інфекцій // Дитячі інфекції. 2010. №3.

3. Löhr J.-M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar; 5 (2): 153–199.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®.

5. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

КОРотКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Рестраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.

Склад: 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закускі.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючими захворюваннями. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину.

Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторі ГмБХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.

Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

нормальна секреція шлункового соку. Мікрокапсульована форма Креон® має вирішальне значення в запобіганні дезактивації ферментів. У таблиці наведено рекомендовані дозування ЗФТ у різних вікових категоріях.

ТАБЛИЦЯ. Рекомендовані дози ЗФТ для різних вікових категорій [26, 28-30]	
Вікова група	ОД ліпази
Немовлята	2000-4000 ОД на 120 мл суміші або грудного молока
Діти віком до 4 років	1000 ОД/кг під час їди, 500 ОД/кг під час перекусу
Діти віком від 4 років	500 ОД/кг на один прийом їжі, 250 ОД/кг під час перекусу
Дорослі, початкова доза	50 000 ОД на один прийом їжі, 25 000 ОД під час перекусу
Дорослі, максимальна доза	150 000 ОД на прийом їжі, 70 000 ОД під час перекусу

ТОКСИЧНІСТЬ І ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Препарати для ЗФТ діють локально в ШКТ і не всмоктуються значною мірою в кров, тому мають мінімальний ризик системних побічних ефектів [14]. Під час клінічних досліджень і пост-маркетингового нагляду за ЗФТ не зафіксовано повідомлень щодо передозування. Клінічні дослідження, в яких використовувалися високі дози ФП, не виявили негативного впливу на легені, ПЗ, печінку та нирки, але відзначили ймовірність виникнення таких симптомів, як діарея й розлад шлунка. Дослідження канцерогенності не проводилися; отже, залишається важливим моніторинг потенційних побічних ефектів [14].

Протипоказань для початку ЗФТ немає, а також не виявлено жодної значущої міжлікарської взаємодії. Оскільки ФП не всмоктуються, не очікується впливу на розвиток плода чи репродуктивну функцію. Невідомо, чи виділяються вони в грудне молоко, але ЗФТ можна безпечно призначати вагітним (категорія С). ФП зазвичай добре переносяться, хоча рідкісні побічні ефекти включають подразнення ротової порожнини, котре переважно спостерігають в осіб, які затримують капсулу в роті

або розжовують її (що не рекомендується). Оскільки ферменти отримують із ПЗ свиней, пацієнтам з алергією на свинину слід отримати відповідну консультацію. Пацієнтів мусульманського або єврейського походження, котрі можуть уникати продуктів зі свинини з релігійних причин, треба проконсультувати щодо походження ФП. Однак деякі релігійні організації дозволили їх використання через відсутність офіційної альтернативи [31].

ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ

Ефективність ЗФТ можна оцінити за клінічними показниками, як-от зменшення вмісту жиру у випорожненнях, збільшення маси тіла та покращення консистенції випорожнень [24]. Клінічні дослідження довели зменшення симптомів ЕПН уже через 5 днів прийому ФП [32]. Ведення харчового щоденника на початку ЗФТ є чудовою стратегією для оптимізації травлення та відповіді на терапію. У ньому слід документувати прийом специфічної їжі, дозу ФП та полегшення симптомів.

ВИСНОВКИ

Пацієнти з раком ПЗ зазвичай скаржаться на біль, блювання, діарею та стеаторею, які суттєво впливають на якість їхнього життя, заважають повсякденному функціонуванню й обмежують соціальні відносини. ЗФТ здатна зменшити гастроінтестинальні симптоми та покращити виживання; але вона недостатньо використовується в паліативній медицині. Неоптимальне інформування пацієнтів щодо застосування ЗФТ також може призвести до поганої прихильності до лікування. Фармацевти відіграють вирішальну роль у веденні пацієнтів, які приймають ЗФТ, оскільки їхні обов'язки охоплюють різні аспекти догляду за пацієнтами, включаючи медикаментозне лікування, підтримку прихильності до терапії та навчання. Дуже важливо контролювати симптоми раку ПЗ за допомогою ЗФТ, оскільки цей підхід потенційно може мінімізувати вживання опіоїдів і використання протидіарейних препаратів.

Література

Garcia M. Rational prescribing of pancreatic enzymes for patients with pancreatic cancer. *Pharmacy*. 2024; 12 (2): 47. doi: 10.3390/pharmacy12020047.

КОМЕНТАР РЕДАКЦІЇ

Важливість ЗФТ у хворих на рак ПЗ розглядається не лише в цій оглядовій статті, а й у сучасних рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) «Оновлення клінічної настанови з епідеміології, діагностики та лікування ЕПН: експертний огляд» (2023)*. У положеннях настанови підкреслюється, що:

- ЕПН у хворих на рак ПЗ асоційована з погіршенням якості життя, зменшенням виживаності та зниженням здатності переносити протипухлинне медикаментозне й хірургічне лікування;
- призначення ЗФТ хворим на рак ПЗ, які перенесли панкреатодуоденектомію, покращує прогноз щодо виживання;
- невдача щодо призначення належної ЗФТ в адекватному дозуванні призводить до подовження існування симптомів порушеного травлення, дефіциту мікро- й макронутрієнтів, поганої якості життя та зростання смертності.

У настанові вказуються торгові назви оптимальних препаратів для проведення ЗФТ, і в цьому переліку Креон® займає першу позицію*. Отже, призначення ЗФТ хворим на рак ПЗ рекомендовано експертами AGA, які наполягають на використанні адекватного дозування та передбачають застосування препарату Креон®.

* Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023; 165 (5): 1292-1301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.

КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ПЕЧІНКИ (EASL) ЩОДО «ГОСТРА-НА-ХРОНІЧНУ» ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Під гострою декомпенсацією цирозу печінки (ЦП) розуміють розвиток асцити, енцефалопатії, шлунково-кишкової кровотечі (ШКК) або будь-якої комбінації зазначених розладів у хворих на ЦП (рис. 1). Гостра декомпенсація ЦП може виникати в будь-який час і зазвичай призводить до госпіталізації [1]. «Гостра-на-хронічну» печінкова недостатність (acute-on-chronic liver failure, ACLF) є тяжкою формою гострої декомпенсації ЦП; вона асоціюється з високим рівнем 28-денної смертності – $\geq 20\%$ (в осіб із гострою декомпенсацією ЦП без ACLF цей показник становить лише $\leq 5\%$) [2]. ACLF характеризується функціональною недостатністю ≥ 1 з 6 основних органів і систем (печінка, нирки, мозок, системи коагуляції, кровообігу та дихання) (рис. 2), а також системним запаленням, яке може бути індуковане провокувальними чинниками (внутрішньопечінковим та/або позапечінковим ураженням) [2, 3]. Це загальне визначення, що ґрунтується на доказах, розроблено під егідою EASL і консорціуму з хронічної печінкової недостатності (CLIF-C), яке прийнято та діє у великій кількості країн на різних континентах [4].

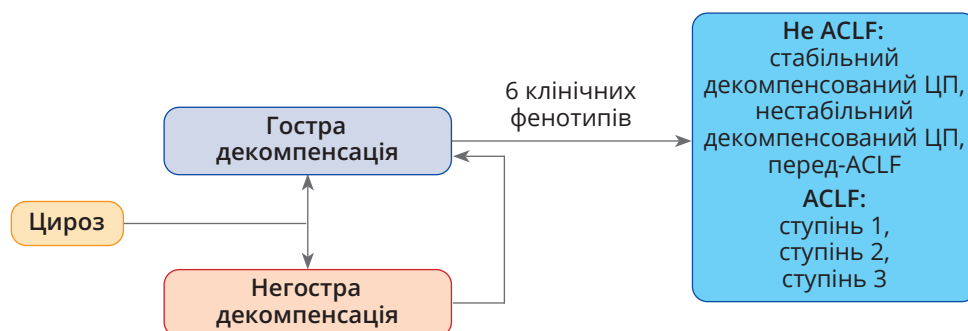


Рис. 1. Клінічна траєкторія пацієнтів із ЦП

Метою цієї клінічної настанови є представлення рекомендацій, які допоможуть клініцистам розпізнавати ACLF, приймати рішення щодо госпіталізації (у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) або не у ВІТ), ідентифікувати та корегувати

провокувальні чинники, визначати органи й системи, які потребують підтримки або заміни (трансплантації), встановлювати потенційні критерії інтенсивної терапії та потенційні показання для трансплантації печінки.

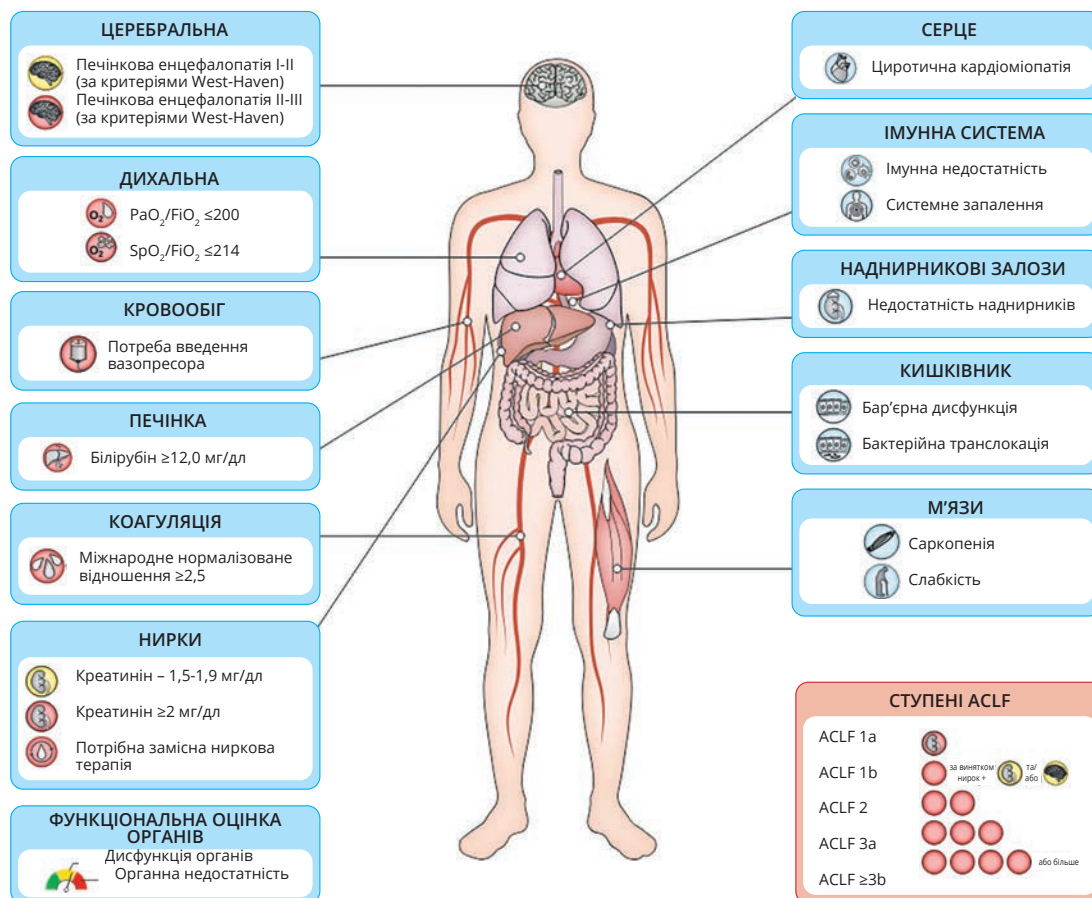


Рис. 2. Органи та системи, які залучені в ACLF

Зліва наведено всі 6 органів і систем, стан яких оцінюється за допомогою шкали CLIF-C OF; червоним кольором позначено критерії органної недостатності, жовтим – ниркової або церебральної дисфункції. У рамці в правому нижньому куті наведено критерії, встановлені консорціумом EASL-CLIF для визначення ACLF та її ступеня. Праворуч блакитним кольором наведено додаткові системи органів, функція котрих змінюється при ACLF.

ДЕФІНІЦІЯ ACLF



Чи слід застосовувати поняття ACLF у пацієнтів із раніше перенесеними епізодами декомпенсації ЦП?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

У всіх пацієнтів незалежно від того, чи мали вони раніше епізоди декомпенсації, слід застосовувати термін ACLF (рівень доказовості (РД) 2, сильна рекомендація (СР), сильна згода).

ОРГАНИ ТА СИСТЕМИ, НА ЯКІ ВАРТО ЗВЕРНУТИ УВАГУ



Чи шкала CLIF-C OF, запропонована для оцінювання органної недостатності, перевершує інші шкали в ідентифікації тяжкої органної недостатності?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Різні види органної недостатності, які включені в критерії EASL-CLIF-C, слід використовувати для діагностики ACLF (РД 2, СР, згода).
- Недостатність ≥ 1 з 6 основних органів і систем, згідно з критеріями EASL-CLIF-C, слід використовувати для визначення тяжкості ACLF, ризику 28-денної смертності (РД 2, СР, сильна згода).
- Ризик 28-денної смертності в пацієнтів з ACLF слід оцінювати послідовно з метою оцінювання відповіді на лікування (РД 2, СР, згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- Недостатність печінки, нирок, мозку, системи зсідання крові, кровообігу та/або дихання, виявлена за шкалою CLIF-C OF, асоційована з високим рівнем летальності протягом 28 днів у пацієнтів із гострою декомпенсацією ЦП (РД 2, *сильна згода*).
- Кількість одночасно наявної недостатності різних органів і систем за шкалою CLIF-C OF асоційована зі зростанням рівня смертності протягом 28 днів (РД 2, *сильна згода*).
- Шкала CLIF-C OF, яка є складовою частиною шкал CLIF-C ACLF і ступеня тяжкості ACLF, валідована для послідовного використання та може багаторазово застосовуватися для визначення ризику 28-денної смертності (РД 2, *сильна згода*).
- Шкала CLIF-C OF валідована в багатьох країнах (РД 2, *сильна згода*).
- Класифікація Північноамериканського консорціуму з вивчення термінальної хвороби печінки (NACSELD) для діагностики ACLF недооцінює ризик смерті пацієнтів із гострою декомпенсацією ЦП. Шкала NACSELD недооцінює 28-денну та 90-денну смертність пацієнтів із гострою декомпенсацією ЦП (РД 2, *сильна згода*).
- Шкала AARC (розроблена робочою групою Азійсько-Тихоокеанської асоціації з вивчення печінки (APASL) з дослідження ACLF) застосовується в пацієнтів, у яких діагностовано ACLF згідно з критеріями APASL. Критерії ACLF недооцінюють ризик смерті пацієнтів з ACLF порівняно з критеріями EASL-CLIF-C; шкала AARC недооцінює 28-денну та 90-денну смертність у цих хворих (РД 2, *згода*).

ПРОВОКУВАЛЬНІ ЧИННИКИ, НА ЯКІ ВАРТО ЗВЕРНУТИ УВАГУ



Які провокувальні чинники слід ідентифікувати при ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Кожен пацієнт, госпіталізований із приводу ACLF, або хворі, в яких ACLF виникла під час перебування в лікарні, мають проходити системне обстеження, потрібне для виявлення типових провокувальних чинників, які включають підтверджену бактерійну інфекцію, алкогольний гепатит, ШКК з гемодинамічною нестабільністю, спалах HBV-інфекції, інфікування вірусом гепатиту Е, нещодавнє застосування лікарського засобу, здатного спричинити церебральну або ниркову недостатність (РД 2, *СР, сильна згода*).
- Пацієнтам, у яких системне обстеження не виявило провокувальних чинників, необхідно провести індивідуальну оцінку залежно від клінічної ситуації з виключенням усіх потенційних рідкісних провокувальних чинників (РД 5, *СР, сильна згода*).

ПОЛОЖЕННЯ

- Предиктором ACLF є гостре внутрішньопечінкове або позапечінкове ураження, здатне спричинити дисфункцію органів (РД 2, *сильна згода*).
- Кількість одночасно наявних провокувальних чинників є основним показником, який визначає короткостроковий результат лікування хворих на ACLF (РД 2, *сильна згода*).

Обстеження пацієнтів з ACLF

- Оцінити недостатність або дисфункцію (-ї) органів і систем
- Пошук ознак надмірного вживання алкоголю
- Пошук клінічних симптомів інфекції (лихоманка, озноб, абдомінальний біль, симптоми з боку сечовивідних або дихальних шляхів)
- Пошук зовнішніх крововиливів
- Пошук препаратів, які спричиняють енцефалопатію або гостру ниркову недостатність
- Життєві показники (сistolічний і діастолічний артеріальний тиск, температура тіла, частота серцевих скорочень, частота дихальних рухів, рівень свідомості)
- Клінічний аналіз крові
- Біохімічний аналіз крові, включаючи креатинін сироватки, сироваткові натрій і калій, С-реактивний білок, прокальцитонін, сироватковий білірубін, АСТ, АЛТ, лужну фосфатазу, глутамілтранспептидазу, міжнародне нормалізоване відношення
- РНК HCV, HBsAg, ДНК HBV, РНК HEV
- Діагностичний парацентез
- Рентгенографія органів грудної клітки
- Аналіз сечі
- Посів крові, асцитичної рідини, сечі, ректального та назального мазків
- Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, включаючи нирки

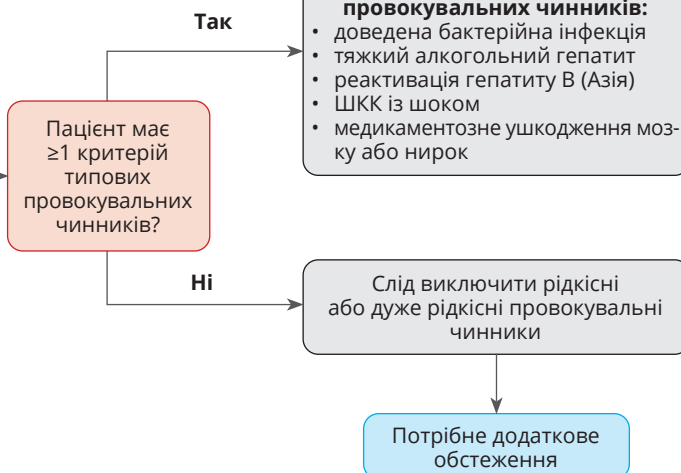


Рис. 3. Стратегія ідентифікації провокувальних чинників у хворих на ACLF

ПРОГНОЗУВАННЯ ACLF ТА СМЕРТІ



Чи шкала CLIF-C AD, призначена для оцінювання гострої декомпенсації, є точнішою за інші прогностичні шкали в прогнозуванні ризику розвитку ускладнень із боку печінки, ACLF та 90-денної смертності без трансплантації печінки в пацієнтів без ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- У пацієнтів без ACLF слід використовувати шкалу CLIF-C AD для оцінки прогнозу щодо 90-, 180- та 365-денної смертності (РД 2, СР, сильна згода).
- Шкали CLIF-C AD, MELD або MELD-Na можуть використовуватися для визначення ризику розвитку ACLF (РД 2, СР, згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- У пацієнтів із гострою декомпенсацією ЦП без ACLF шкала CLIF-C AD надає точнішу прогностичну інформацію щодо ризику 90-, 180- та 365-денної смертності, ніж шкали MELD, MELD-Na, Чайлд – П'ю (РД 2, згода).
- Шкали CLIF-C AD, MELD та MELD-Na подібні в прогнозуванні виникнення ACLF і перевершують шкалу Чайлд – П'ю (РД 2, згода).



Чи шкала CLIF-C ACLF є точнішою за інші прогностичні моделі в пацієнтів з ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- У пацієнтів з ACLF шкалу CLIF-C ACLF слід використовувати послідовно для отримання прогностичної інформації (РД 2, СР, сильна згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- У хворих на ACLF шкала CLIF-C ACLF надає точнішу інформацію в прогнозуванні ризику 28-денної та 90-денної смертності, ніж шкали MELD, MELD-Na, Чайлд – П'ю (РД 2, сильна згода).

Госпіталізація у ВІТ



Чи застосування запропонованих критеріїв (табл.) корисне під час відбору пацієнтів, які потребують госпіталізації у ВІТ?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Пацієнтів з ACLF, які потребують ретельного моніторингу або підтримки життєздатності окремих органів, слід госпіталізувати у ВІТ (РД 3, СР, сильна згода).
- Госпіталізацію хворих на ACLF із тяжкими супутніми захворюваннями у ВІТ пропонується розглядати в індивідуальному порядку (РД 5, слабка рекомендація, згода).
- Прогноз у пацієнтів з ACLF слід визначати після 3-7 днів забезпечення повної органної підтримки (РД 4, СР, згода).
- Недостатність ≥ 4 органів і систем або кількість балів за шкалою CLIF-C ACLF > 70 балів в осіб, у яких неможливо виконати трансплантацію печінки, є критеріями для розгляду питання щодо доцільності припинення підтримки органів / паліативної допомоги після 3-7 днів забезпечення повної підтримки органів (РД 4, СР, сильна згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- Критерії прийняття рішення щодо госпіталізації у ВІТ пацієнтів з ACLF подібні до тих, що застосовуються в популяції пацієнтів без ЦП; результати перебування у ВІТ зіставні за умови зіставності вихідних клінічних характеристик (РД 4, згода).

ТАБЛИЦЯ. Критерії госпіталізації у ВІТ

Показання для госпіталізації у ВІТ

- Потреба в органній підтримці (вазопресори, штучна вентиляція легень або замісна ниркова терапія)
- Масивна кровотеча
- Печінкова енцефалопатія III-IV ступеня (захист дихальних шляхів)
- Септичний шок

Противопоказання до госпіталізації у ВІТ

- Супутні захворювання, пов'язані з дуже поганим прогнозом
- Фізіологічно та/або біологічно літні пацієнти
- Тяжка легенева (критерії GOLD 3/4), серцева (функціональний клас за NYHA III/IV) або неврологічна патологія в поєднанні з ACLF-3
- Прогресивне новоутворення (очікувана тривалість життя < 6 місяців)
- Значна слабкість, вторинна до тяжкої саркопенії (м'язова втрата та недоїдання) або статус за шкалою Karnofsky ≤ 40 балів

Час госпіталізації у ВІТ

- Протягом перших 6 годин після встановлення діагнозу

Гострі внутрішньопечінкові провокувальні чинники



Чи впливає лікування реактивації HBV на результати ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Аналоги нуклеозидів слід негайно призначити пацієнтам із HBV-асоційованою ACLF (РД 2, СР, сильна згода).
- У пацієнтів із HBV-асоційованою ACLF слід розглянути можливість трансплантації печінки за тяжкого перебігу хвороби (наприклад, оцінка за шкалою MELD > 30 ; ACLF-2 або -3), незважаючи на ранню противірусну терапію, особливо за відсутності ранньої вірусологічної відповіді (зниження вірусного навантаження на < 2 log) і відсутності клінічного поліпшення (РД 2, СР, згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- Призначення аналогів нуклеозидів пацієнтам із HBV-асоційованим ACLF сприяє зниженню смертності (РД 2, *сильна згода*).



Чи потрібно пацієнтам з автоімунним гепатитом (АІГ) й ACLF призначати кортикостероїди?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Співвідношення користь/ризик від лікування кортикостероїдами в пацієнтів з АІГ й ACLF слід оцінювати індивідуально в кожному конкретному випадку, але застосування кортикостероїдів слід уникати за наявності супутньої неконтрольованої інфекції (РД 5, *СР, згода*).
- Якщо кортикостероїди призначаються пацієнтам з АІГ й ACLF, потрібно ретельно моніторувати виникнення інфекційних ускладнень та ефективність кортикостероїдів (РД 2, *СР, сильна згода*).

ПОЛОЖЕННЯ

- Докази ефективності кортикостероїдів у хворих на АІГ й ACLF значно обмежені (РД 5, *сильна згода*).



Чи потрібно хворим на алкогольний гепатит і ACLF-2/-3 призначати кортикостероїди?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Кортикостероїди не рекомендуються пацієнтам із тяжким алкогольним гепатитом і ACLF-3, а також пацієнтам із неконтрольованою бактерійною інфекцією (РД 3, *СР, згода*).
- Якщо кортикостероїди призначають пацієнтам із тяжким алкогольним гепатитом і ACLF, варто проводити ретельний моніторинг розвитку інфекційних ускладнень (РД 2, *СР, згода*).

ПОЛОЖЕННЯ

- Зі збільшенням тяжкості ACLF відповідь на кортикостероїди прогресивно знижується, тоді як ризик інфікування збільшується (РД 2, *сильна згода*).

Гострі позапечінкові провокувальні чинники

Варикозна кровотеча



Чи покращує транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (TIPS) результати у хворих із варикозною кровотокою й ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Слід розглянути як профілактичне, так і рятувальне встановлення TIPS у пацієнтів з ACLF і варикозною кровотокою, які не мають протипоказань для встановлення TIPS (РД 3, *СР, сильна згода*).

ПОЛОЖЕННЯ

- Варикозна кровотеча в пацієнтів з ACLF асоціюється з дуже високою ймовірністю повторної кровотечі (РД 3, *сильна згода*).
- У пацієнтів з ACLF наявність печінкової енцефалопатії не слід розглядати як абсолютне протипоказання до встановлення TIPS (РД 4, *згода*).

Бактерійні та грибові інфекції



Чи впливають емпіричні стратегії призначення антибіотиків, адаптовані до тяжкості інфекції та місцевої епідеміології, на результати лікування хворих на ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Емпірична антибіотикотерапія хворих на ACLF із підозрою на інфекційну патологію має бути адаптована відповідно до місцевої епідеміології бактерійних інфекцій, наявності чинників ризику виникнення антибіотикорезистентності (РД 2, *CP, сильна згода*).
- Пацієнтам із септичним шоком або погіршенням ACLF слід емпірично призначити антибіотики широкого спектра дії, які охоплюють усі потенційні збудники (РД 4, *CP, сильна згода*).



Чи впливає рання емпірична антибіотикотерапія на прогноз інфікованих пацієнтів з ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Пацієнти з ACLF і підозрою на бактерійну інфекцію мають отримати якомога швидше емпіричну антибіотикотерапію широкого спектра дії з урахуванням місцевої епідеміології (РД 3, *CP, згода*).
- У хворих на ACLF із підозрою на бактерійну інфекцію рекомендується швидко провести всебічне обстеження на інфекції (РД 5, *CP, згода*).



Чи варто проводити ранню деескалацію емпіричної антибіотикотерапії в пацієнтів з ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Ранню деескалацію емпіричної антибіотикотерапії (протягом 24-72 годин) рекомендується застосовувати в пацієнтів з ACLF, які отримують антибіотики широкого спектра дії. Деескалація має ґрунтуватися на результатах швидких мікробіологічних тестів і даних щодо колонізації багаторезистентними мікроорганізмами (РД 5, *CP, згода*).



Чи впливає емпірична протигрибкова терапія на прогноз ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Емпірична протигрибкова терапія може бути показана пацієнтам з ACLF, у яких розвивається нозокоміальний септичний шок, і хворим, які мають додаткові чинники ризику грибової інфекції (РД 5, *CP, сильна згода*).

Екстракорпоральна підтримка печінки



Чи впливає штучна/біоштучна екстракорпоральна підтримка печінки на прогноз ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Рутинне використання штучної або біоштучної екстракорпоральної підтримки печінки чи плазмаобміну при ACLF поза межами дослідницьких випробувань не рекомендується (РД 2, СР, сильна згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- Хоча альбуміновий діаліз може зменшити тяжкість печінкової енцефалопатії, немає жодних доказів того, що він покращує виживання пацієнтів з ACLF (РД 2, згода).

Модулятори імунітету



Чи гранулоцитарно-колонієстимулювальний фактор покращує результати лікування пацієнтів з ACLF незалежно від кількості лейкоцитів?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Рутинне введення гранулоцитарно-колонієстимулювального фактора хворим на ACLF не рекомендується (РД 3, СР, сильна згода).

Нутритивна підтримка, саркопенія й астенія



Чи покращують нутритивна підтримка та реабілітаційні заходи результати лікування хворих на ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Оцінювання

- Оцінка астенії з використанням валідованих інструментів може бути показана всім пацієнтам з ACLF (РД 4, СР, сильна згода).
- Скринінг мальнутриції з використанням валідованих інструментів (Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool) показано всім пацієнтам з ACLF (РД 3, СР, сильна згода).
- Детальна оцінка нутритивного статусу в пацієнтів із ризиком мальнутриції має включати:
 - приліжкове оцінювання енергетичної потреби, виконане дієтологом або експертом із лікувального харчування (РД 3, СР, сильна згода);
 - оцінювання саркопенії з використанням індексу скелетних м'язів або ділянки поперекового м'яза на рівні третього поперекового хребця, якщо було виконано комп'ютерну томографію (РД 3, СР, сильна згода).

Цільові показники харчування

- Цільовий показник енергії – 30-35 ккал/кг/день; цільовий рівень білка становить 1,2-1,5 г/кг/день (РД 4, СР, сильна згода).
- Слід уникати обмеження споживання білка, оскільки це шкідливо при ЦП (РД 2, СР, сильна згода).

- Потрібно віддавати перевагу пероральному прийому їжі, коли це можливо; якщо пероральний прийом неможливий, слід застосовувати ентеральне харчування, в ідеалі з використанням назоеюнального зонда. Якщо ентеральне харчування погано переноситься, можна використовувати парентеральне харчування, як і для інших тяжкохворих (РД 4, СР, згода).
- Мікроелементи, які слід додавати в разі потреби, включають вітамін А, фолієву кислоту, тіамін, піридоксин, вітаміни В₁₂, D, Е, залізо, селен, цинк, кальцій, магній, фосфор (РД 4, СР, згода).
- Пацієнтам, які не отримують їжу протягом >12 годин (включаючи нічне голодування), може бути рекомендоване внутрішньовенне введення глюкози в дозі 2-3 г/кг/добу (РД 4, СР, згода).

Необхідний контроль та особливі ситуації

- Слід контролювати виникнення синдрому повторного годування, запобігати його розвитку та лікувати якомога раніше (РД 4, СР, сильна згода).
- У пацієнтів із варикозною кровотечею / ШКК в анамнезі слід якомога раніше розпочати пероральне харчування. Ентеральне харчування можна безпечно використовувати (РД 1, СР, сильна згода).

Застосування неселективних β-блокаторів (НСББ)



Чи варто продовжувати прийом НСББ у пацієнтів з ACLF?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- У пацієнтів з ACLF рішення про продовження прийому НСББ пропонується приймати індивідуально в кожному конкретному випадку з ретельним титруванням дози на підставі ретельного моніторингу середнього артеріального тиску та функції нирок (РД 5, СР, згода).
- У пацієнтів, які одужують після епізоду ACLF, прийом НСББ слід розпочинати обережно з ретельним моніторингом артеріального тиску. Підвищувати дозу слід відповідно до середнього артеріального тиску; нижче порогового значення 65 мм рт. ст. корисні ефекти обмежені (РД 5, СР, згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- У жодному спеціальному дослідженні не вивчалися безпека й ефективність ініціації прийому НСББ у пацієнтів, які одужують після епізоду ACLF. Отже, вплив НСББ на результати невідомий (сильна згода).

Трансплантація печінки



Чи трансплантація печінки покращує виживання пацієнтів із тяжкою ACLF (ACLF-2/-3)?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Раннє обстеження щодо доцільності проведення трансплантації печінки варто пропонувати всім пацієнтам із тяжким перебігом ACLF (ACLF-2/-3) (РД 2, СР, сильна згода).

ПОЛОЖЕННЯ

- Трансплантація печінки асоціюється зі значним покращенням виживання пацієнтів із тяжкою ACLF, але межі придатності пацієнтів до трансплантації печінки поки чітко не визначені (РД 2, сильна згода).

- Трансплантація печінки пацієнтам із тяжкою ACLF асоційована зі зростанням використання ресурсів (РД 3, *сильна згода*).



Чи повинні пацієнти з тяжкою ACLF (ACLF-2/-3) мати пріоритет у списку очікування?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Пацієнтів з ACLF-3 варто пріоритетно включати в список очікування, заснований на шкалі MELD (-Na), для зменшення надмірної смертності (РД 2, *СР, згода*).
- Ми рекомендуємо застосовувати пілотні програми пріоритизації пацієнтів з ACLF-3 у списку очікування (РД 5, *СР, згода*).

ПОЛОЖЕННЯ

- Наявні системи розподілу недооцінюють смертність пацієнтів із тяжкою ACLF (ACLF-2/-3), які перебувають у списку очікування (РД 2, *сильна згода*).
- Відтермінування трансплантації печінки пацієнтам із тяжкою ACLF (ACLF-2/-3) збільшує ризик смертності під час перебування в списку очікування та після трансплантації (РД 3, *сильна згода*).



Чи слід застосовувати критерії безперспективності трансплантації печінки в пацієнтів із тяжкою ACLF (ACLF-2/-3)?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Безперспективність трансплантації печінки пацієнтам з ACLF-3 слід вирішувати в індивідуальному порядку з урахуванням незалежних предикторів післятрансплантаційної смертності (РД 5, *СР, сильна згода*).

ПОЛОЖЕННЯ

- Визначення критеріїв безперспективності трансплантації печінки в пацієнтів з ACLF-3 є нагальною медичною потребою (*сильна згода*).



Чи слід розглядати живих донорів для трансплантації печінки пацієнтам з ACLF-3?

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Трансплантація печінки від живого донора має розглядатися в пацієнтів з ACLF-3 та проводитися у високоспеціалізованих центрах (РД 2, *СР, згода*).

ВИСНОВКИ

ACLF тепер визнано окремою клінічною одиницею, пов'язаною з високим ризиком короткочасної смерті. Основними принципами ведення хворих на ACLF є своєчасна діагностика та лікування провокувальних чинників, забезпечення підтримки органів і систем.

Література

EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2023; 79 (2): 461-491. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.



Олег Геннадійович ШАДРИН, доктор медичних наук, професор, завідувач відділення проблем харчування та соматичних хвороб у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), президент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України

ДІАРЕЙНИЙ СИНДРОМ: ЯКИЙ АНТИДІАРЕЙНИЙ ЗАСІБ ОБРАТИ? ПОШУК ВІДПОВІДІ В ДОКАЗОВІЙ БАЗІ ТА МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЯХ

Діарея, котру зазвичай визначають як відходження рідких/водянистих випорожнень ≥ 3 р/добу [8], є клінічним проявом порушення всмоктування води й електролітів у кишківнику, що досить часто трапляється в практичній діяльності лікарів первинної ланки, терапевтів, гастроентерологів, педіатрів, інфекціоністів [1]. Насправді «просто» порушення частоти та консистенції випорожнень асоційовано не тільки зі значним економічним, але й соціальним тягарем: у 2016 р. діарея посідала восьме місце серед основних причин смерті в усіх вікових групах (1 655 944 смерті, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1 244 073-2 366 552) [11] та була п'ятою основною причиною смерті дітей віком до 5 років (446 000 смертей, 95% ДІ 390 894-504 613). У 2024 р. Всесвітня організація охорони здоров'я вже називає діарею третьою основною причиною смерті дітей віком до 5 років: «Щороку від діареї помирають близько 443 832 дітей віком до 5 років і 50 851 дитина віком від 5 до 9 років» [8].

Діарейний синдром супроводжує перебіг різноманітної патології: інфекційних хвороб, спричинених вірусами, бактеріями й найпростішими, різної органічної та функціональної патології шлунково-кишкового тракту, харчової непереносимості й порушення звичного дієтичного раціону. Діарея виникає на тлі харчових отруєнь, токсичних впливів, застосування деяких медикаментів, частих стресів тощо. Діарея, котра триває декілька днів, незалежно від своєї етіології завжди супроводжується втратою води та солей, що призводить до розвитку дегідратації [8].

АНТИДІАРЕЙНІ ЗАСОБИ Й ЕНТЕРОСОРБЕНТИ В СУЧАСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІАРЕЇ: ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ

Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями центральне місце в лікуванні гострої діареї займає пероральна регідратація [13, 17], але її застосування не дає змоги вплинути на частоту випорожнень або тривалість хвороби. Із цією метою призначаються допоміжні протидіарейні засоби: антисекреторні, нормалізатори моторики та/або адсорбенти [4, 17]. До таких ад'ювантних ліків

висуваються ретельні вимоги: вони мають бути безпечними, добре переноситися, особливо з огляду на те що ці засоби можуть використовуватися в домашніх умовах без ретельного нагляду лікаря та призначатися дітям. Антидіарейний засіб повинен мати високу ефективність при діареї різної етіології та не лише поєднуватися з пероральною регідратаційною терапією, але й підвищувати її результативність. Зважаючи на перелічені вимоги, вибір лікарів часто припадає на адсорбенти, які також називають ентеросорбентами. Ентеросорбенти відрізняються один від одного за фізико-хімічними властивостями: хімічною чистотою, яка передбачає відсутність хімічно-активних домішок, розміром часточок, втратою маси при висушуванні, насипною щільністю, ступенем набухання у воді, рН водної витяжки та площею активної поверхні [5, 22]. Саме ці показники визначають нетоксичність, відсутність шкідливої (механічної, хімічної) дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, адсорбційну ємність щодо компонентів, які видаляються, селективність сорбції, швидкість евакуації з кишківника та відсутність побічних ефектів [5].

Оптимальним протидіарейним засобом із властивостями ентеросорбенту експерти Європейського

товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) і Європейського товариства дитячих інфекційних захворювань (ESPID) вважають смектит. Друга поширена назва цього засобу – діосмектит (діоктаедричний смектит) – пояснюється особливостями його хімічної будови (рис. 1). Завдяки малому розміру частинок (1-2 мкм) і пластинчастій структурі природний смектит утворює велику площу поверхні (100 м²) з негативними зарядами всередині шару й позитивними – між шарами та має високу зв'язувальну здатність. Доведено, що здатність смектиту адсорбувати токсини білкової природи, тобто його сорбційна ємність досить висока порівняно з іншими ентеросорбентами, присутніми на ринку.

СМЕКТА® – ОРИГІНАЛЬНИЙ СМЕКТИТ

На світовому та вітчизняному ринку смектит презентує компанія MAYOLY (Франція) під торговою назвою Сmekта®. Компанія-виробник відома своїм ретельним ставленням до якості продукції, що випускається, зокрема приділяє багато уваги всім етапам виробництва смектиту, починаючи з видобутку вихідної речовини – природної глини. Відповідно до норм належної практики вихідна глина повинна бути стабільна та мати мінімальну кількість домішок. Французька компанія MAYOLY здійснює суворий відбір кар'єрів для видобування медичної глини: для виробництва Сmekта® з 360 виявлених кар'єрів відібрано лише 4, з яких отримують сировину високої якості – глину високої мінералогічної чистоти, що містить катіони в просторі між шарами та має низький електростатичний потенціал. Завдяки такому ретельному

відбору вихідна глина має поглинальну та стабільну гідратаційну здатність, а додаткове очищення з вологою й сухою обробкою дає змогу ізолювати діосмектит від інших мінералів і отримати чистий активний компонент – натуральну глину з високим терапевтичним потенціалом. Усі наступні етапи виробництва Сmekта® супроводжуються ретельним і суворим контролем: проводиться майже 90 різних контрольних тестів від етапу екстракції до фінального пакування саше в коробки, а також 9 випробувань готової продукції, що гарантує якість і безпеку лікарського засобу. Сmekта® має зручну фармацевтичну форму випуску, яка дає змогу застосовувати та зберігати препарат протягом тривалого часу, а також приємні органолептичні властивості, що значно розширюють коло застосування і роблять можливим призначення засобу дітям, дорослим та особам похилого віку.

МЕХАНІЗМИ ДІЇ СМЕКТИТУ (СМЕКТА®)

Антидіарейний ефект смектиту (Сmekта®) зумовлений трьома основними механізмами дії: по-перше, діосмектит зменшує активність запального процесу, знижуючи рівень інтерлейкіну-8, модулюючи активність декількох сигнальних шляхів: трансформувального фактора росту- β_1 (TGF- β_1), ERK1/2 й Akt [19]. По-друге, він зв'язується зі слизом на поверхні епітеліоцитів, змінює його реологічні властивості та пригнічує розрідження. Таким чином смектит зменшує проникнення токсинів до організму [9]. Завдяки мінеральному складу та пластинчастій структурі діосмектит погано піддається змішуванню, його частинки утворюють додатковий захисний бар'єр, який покриває апікальну поверхню епітеліоцитів кишківника та перешкоджає збільшенню

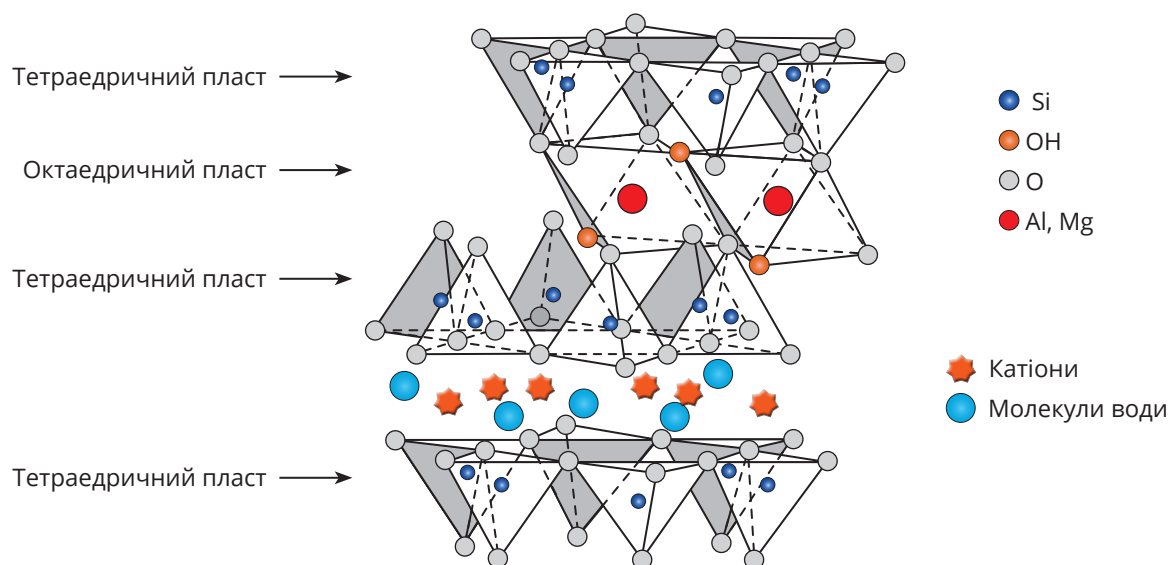


Рис. 1. Особливості будови смектиту [12]. Два тетраедричні пласти розташовані між одним октаедричним пластом, присутні іони кремнію, алюмінію та магнію

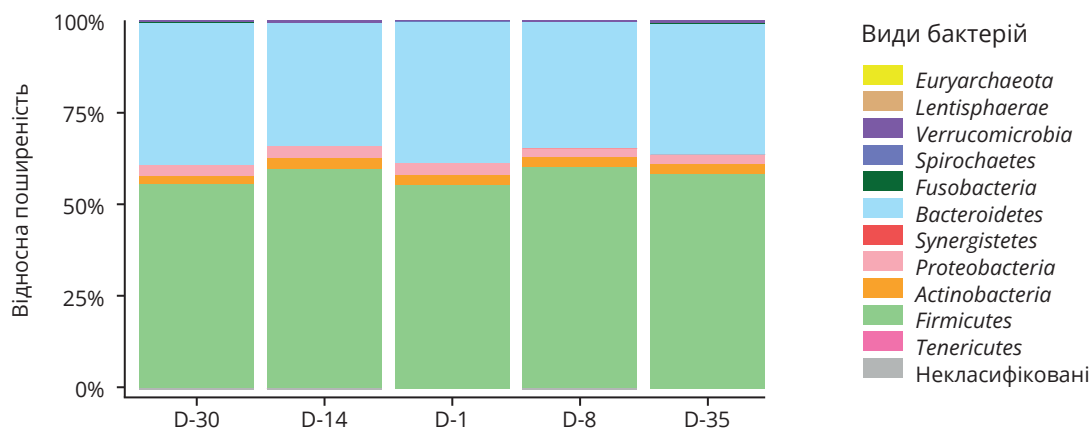


Рис. 2. Динаміка стану кишкової мікрофлори на тлі терапії препаратом Сметкта® [6]. Призначення Сметкта® (3 г/саше 3 р/добу) хворим із хронічною функціональною діареєю не супроводжується вірогідними змінами фекальної мікробіоти

кишкової проникності [1]. Крім того, застосування смектиту сприяє зміцненню щільних контактів епітеліоцитів завдяки підвищенню рівня експресії білків оклюдину, клаудину-1 та оклюдону-1 ($p < 0,05$) і зниженню активності протеолітичних ферментів (каспази-9, -3, Вах) [19].

По-третє, смектит адсорбує токсини, інші сполуки й інфекційні агенти, що здатні пошкодити слизову оболонку [9]. Описано пряму антивірусну дію смектиту: експериментальні дослідження свідчать, що смектит чинить антидіарейний ефект, пригнічуючи реплікацію ротавірусу й експресію його неструктурного білка NSP4 [3]. Доведено здатність смектиту моделювати підвищену на тлі стресу вісцеральну гіперчутливість [1], завдяки чому препарат здатен зменшувати нейрогенну діарею. Смектит гальмує зростання патогенної мікрофлори, зв'язує деякі віруси (в тому числі коронавірус) і бактерії, запобігає втраті води й електролітів. Важливою додатковою перевагою Сметкта® вважають селективність сорбційної активності: смектит майже не адсорбує харчові інгредієнти, ферменти й вітаміни, потрібні для життєдіяльності організму [22], та не чинить негативного впливу на кишкову мікрофлору (рис. 2) [6].

ДОКАЗОВА БАЗА: КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СМЕКТА®

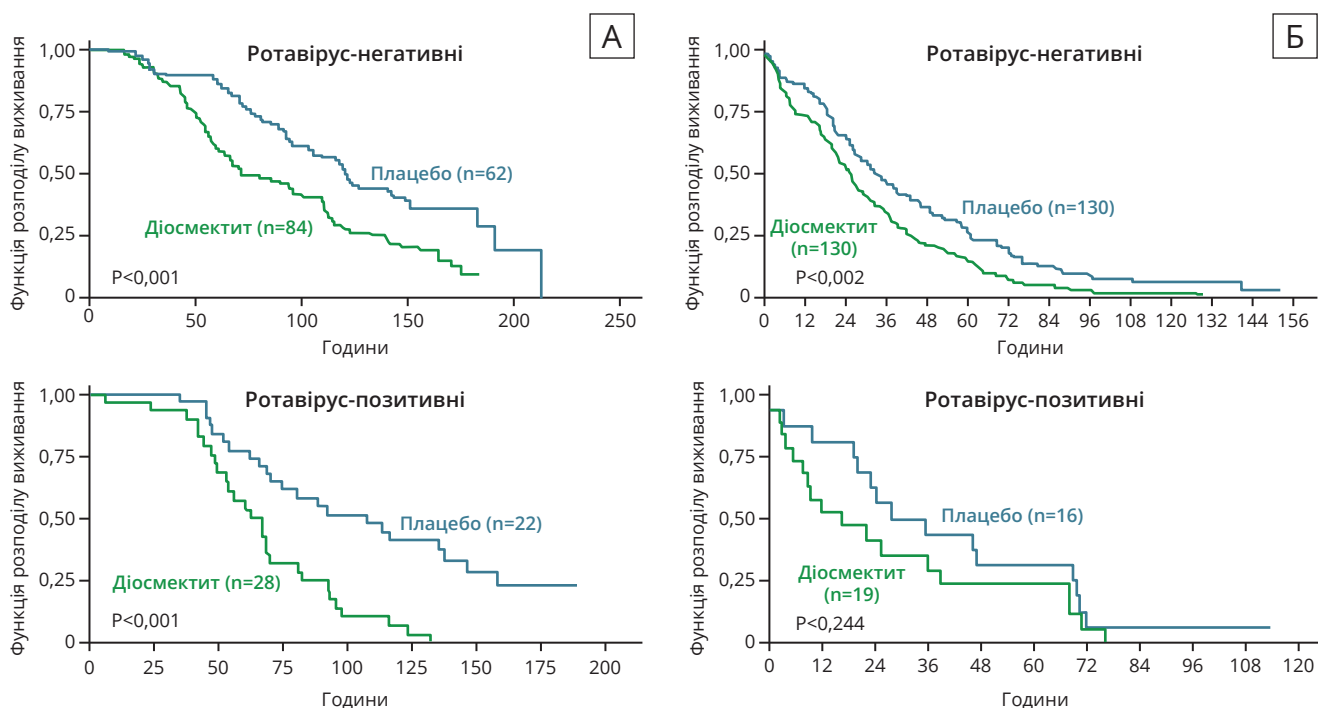
Доказова база ефективності та безпечності застосування смектиту за офіційними показаннями (лікування гострої діареї у дітей і дорослих, симптоматичне лікування хронічної функціональної діареї у дорослих) досить широка, вона містить результати клінічних і рандомізованих клінічних досліджень (РКД), метааналізів і систематичних оглядів. Перший метааналіз, у якому досліджувався смектит, ґрунтувався на результатах 9 РКД ($n=1238$) [20]. Автори цієї роботи довели, що смектит значно скорочує

тривалість діареї порівняно з плацебо (середньо-зважена різниця середніх становила -22,7 години; 95% ДІ від -24,8 до -20,6) [20]. Імовірність одужання на 3-й день терапії визнано вірогідно вищою при прийомі смектиту порівняно з контролем (відносний ризик (ВР) 1,64; 95% ДІ 1,36-1,98; кількість пацієнтів, яких потрібно пролікувати для запобігання одному небажаному результату, - 4; 95% ДІ 3-5). Дослідники визнали Сметкта® «корисним доповненням до регідраційної терапії при лікуванні гострого гастроентериту у дітей» [20].

Ретельний аналіз даних двох паралельних подвійних сліпих випробувань, проведених у Перу ($n=300$) та Малайзії ($n=302$), підтвердив антидіарейну здатність Сметкти як на тлі ротавірусної інфекції, так і без неї [18]. Окрім пероральної регідраційної терапії хворим призначали діосмектит (Сметкта®) в дозі 6 г/добу (діти віком 1-12 місяців) або 12 г/добу (діти віком 13-36 місяців). Частота виявлення ротавірусної інфекції в Перу й Малайзії становила 22 та 12% відповідно. В обох дослідженнях застосування Сметкта® сприяло зниженню кількості випорожнень як у хворих на ротавірусну діарею, так і в разі діареї іншого генезу (рис. 3). Об'єднаний аналіз даних двох досліджень довів, що застосування смектиту сприяє вірогідному зменшенню маси випорожнень ($94,5 \pm 74,4$ г/кг) порівняно з плацебо ($104,1 \pm 94,2$ г/кг; $p < 0,002$) [18].

В іншому метааналізі (13 РКД; $n=2164$) доведено, що застосування діосмектиту дає змогу достовірно скоротити тривалість гострої діареї (середня різниця (СР) -23,39 години; 95% ДІ від -28,77 до -18,01) та збільшити вірогідну частоту одужання (%) на 5-й день хвороби (ВР 4,44; 95% ДІ 1,66-11,84) при будь-якому типі гострої діареї в дітей, за винятком шигельозу [7].

Ефективність діосмектиту вивчали незалежні експерти Кокранівського товариства: метааналіз 18 досліджень ($n=2616$) продемонстрував



**Рис. 3. Тривалість діареї в групі смектиту та плацебо залежно від статусу інфікованості ротавірусом [18].
А – перуанське дослідження, Б – малайзійське дослідження**

здатність смектиту зменшувати тривалість діареї (СР -24,38 години; 95% ДІ від -30,91 до -17,85; дані 14 досліджень), збільшувати вірогідність нівелювання клінічної симптоматики на 3-тю добу (ВР 2,1; 95% ДІ 1,30-3,39; дані 5 досліджень), зменшувати кількість випорожнень (СР -11,37; 95% ДІ від -21,94 до -0,79; дані 3 досліджень) і, ймовірно, частоту випорожнень (СР -1,33; 95% ДІ від -2,28 до -0,38; дані 3 досліджень) [15]. На підставі отриманих даних експерти Кокранівського товариства визнали доцільним застосування смектиту при лікуванні гострої інфекційної діареї.

Варто також навести результати широкомасштабного метааналізу, заснованого на даних 174 досліджень (n=32 430), які були проведені в 42 країнах [10]. У зазначеній роботі порівнювали ефективність різноманітних засобів у лікуванні гострої діареї та гастроентериту у дітей; найкращими додатковими призначеннями визнано комбіноване застосування смектиту та цинку, деяких пробіотичних бактерій і цинку [10].

Кульмінацією доказової бази Смекта® можна вважати положення міжнародних настанов, у яких підкреслюється доцільність застосування

ТАБЛИЦЯ. Положення міжнародних настанов щодо застосування смектиту у дітей і дорослих

Рекомендації ESPGHAN/ESPID із лікування гострого гастроентериту у дітей (2014) [13]

- Діосмектит можна застосовувати для лікування гострого гастроентериту (II, B) (слабка рекомендація, докази середньої якості).
- Смектит разом із *Lactocasei bacillus rhamnosus* (LGG) та монотерапія LGG однаково ефективні у лікуванні дітей раннього віку з гострим гастроентеритом.
- Інші абсорбенти не рекомендовані (III, C)

Національний консенсус із лікування гострого гастроентериту у дітей (Йорданія, 2022) [16]

- Діосмектит можна призначати для лікування гострого гастроентериту у дітей і застосовувати як додатковий засіб до стандартної терапії.
- Інші абсорбенти не рекомендовані

Рекомендації щодо самостійного лікування дорослих із гострою діареєю (Велика Британія, 2001) [23]

- Крім низького ризику виникнення побічних ефектів, абсорбенти чинять невеликий корисний вплив на стан дорослих, які страждають на гостру діарею

Рекомендації з лікування гострої діареї у дорослих (Австралія, 2002) [24]

- Адсорбенти поглинають токсини, які виробляються токсигенними бактеріями, та протидіють їх прилипанню до кишкових мембран. Ефективність цих засобів залежить від їхньої здатності адсорбувати токсини; діоктаедричний смектит, атапульгіт і препарати вісмуту є найефективнішими в адсорбції токсинів

сметиту у дітей і дорослих (табл.). Британська настанова із самостійного лікування гострої діареї у дорослих підкреслює переваги застосування активованої глини (діосметиту) [23], в інших рекомендаціях діосметит очолює перелік найефективніших адсорбентів [24].

Інші відомі міжнародні товариства (Американська колегія гастроентерологів, Всесвітнє товариство гастроентерологів) категорично не рекомендують використовувати будь-які інші адсорбенти через відсутність упевненої доказової бази [17, 21].

На підставі даних експериментальних досліджень, у яких показано здатність сметиту запобігати розвитку діареї [2, 14], висловлюються думки щодо доцільності застосування Сметта® як профілактичного засобу при випадковому вживанні неякісної їжі або виникненні неприємних відчуттів у животі.

ВИСНОВКИ

Діарейний синдром різної етіології поширений у всіх країнах світу. Лікування діареї, засноване

на використанні регідратаційної терапії, може бути розширено за рахунок застосування ад'ювантних засобів – протидіарейних препаратів і адсорбентів. Природний сметит (Сметта®) поєднує протидіарейні та сорбційні властивості, що зумовлює доцільність використання цього засобу при діареї будь-якого генезу. Маючи високу сорбційну ємність, сметит зв'язує деякі віруси та бактерії, гальмує зростання патогенної мікрофлори, інгібує проникнення токсинів в організм, зміцнює щільні контакти між епітеліоцитами, підвищує бар'єрну функцію слизової оболонки, запобігає втраті води й електrolітів. Ефективність і безпека Сметта® доведені в багатьох клінічних дослідженнях, систематичних оглядах і метааналізах. Діоктаедричний сметит (Сметта®) – ентеросорбент, визнаний і рекомендований міжнародними настановами для лікування діареї на тлі гострого гастроентериту. Експерти ESPGHAN/ESPID вважають сметит (Сметта®) оптимальним антидіарейним засобом з адсорбційними властивостями та не рекомендують використання будь-яких інших адсорбентів.

- Alonso-Cotoner C., Abril-Gil M., Albert-Bayo M., et al. The role of purported mucoprotectants in dealing with irritable bowel syndrome, functional diarrhea, and other chronic diarrheal disorders in adults. *Adv. Ther.* 2021; 38: 2054-2076. doi: 10.1007/s12325-021-01676-z.
- Breitrück A., Weigel M., Hofrichter J., et al. Smectite as a preventive oral treatment to reduce clinical symptoms of DSS induced colitis in Balb/c mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 8699. doi: 10.3390/ijms22168699.
- Buccigrossi V., Russo C., Guarino A., et al. Mechanisms of antidiarrhoeal effects by diosmectite in human intestinal cells. *Gut. Pathog.* 2017; 9: 23. doi: 10.1186/s13099-017-0172-2.
- Bugaev N., Bhattacharya B., Chiu W., et al. Antimotility agents for the treatment of acute noninfectious diarrhea in critically ill patients: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019; 87 (4): 915-921. doi: 10.1097/TA.0000000000002449.
- D'Ascanio V., Greco D., Menicagli E., et al. The role of geological origin of smectites and of their physico-chemical properties on aflatoxin adsorption. *Applied Clay Science.* 2019; 181: 105209. doi: 10.1016/j.clay.2019.105209.
- Da Silva K., Guilly S., Thirion F., et al. Long-term diosmectite use does not alter the gut microbiota in adults with chronic diarrhea. *BMC Microbiol.* 2022; 22 (1): 54. doi: 10.1186/s12866-022-02464-7.
- Das R.R., Sankar J., Naik S.S. Efficacy and safety of diosmectite in acute childhood diarrhoea: a meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100 (7): 704-712. doi: 10.1136/archdischild-2014-307632.
- Diarrhoeal Disease. 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
- Dupont C., Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review. *Paediatr. Drugs.* 2009; 11 (2): 89-99. doi: 10.2165/00148581-200911020-00001.
- Florez I.D., Veroniki A.A., Al Khalifah R., et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (12): e0207701. doi: 10.1371/journal.pone.0207701.
- GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (11): 1211-1228. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30362-1.
- Ghadiri M., Chrzanowski B., Rohanzadeh R. Biomedical applications of cationic clay minerals. *RSC Adv.* 2015; 5: 29467. doi: 10.1039/c4ra16945.
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015 Jul; 53 (7): 499-509.
- Hassel D.M., Smith P.A., Nieto J., et al. Di-tri-octahedral smectite for the prevention of post-operative diarrhea in equids with surgical disease of the large intestine: results of a randomized clinical trial. *Vet. J.* 2009 Nov; 182 (2): 210-214. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.06.016.
- Pérez-Gaxiola G., Cuellar-García C., et al. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 4 (4): CD011526. doi: 10.1002/14651858.CD011526.pub2.
- Rawashdeh M., Al-Zoubi B., Aliwat M., et al. National consensus for the management of acute gastroenteritis in Jordanian children: Consensus Recommendations Endorsed by the Jordanian Paediatric Society. *Int. J. Pediatr.* 2022; 2022: 4456232. doi: 10.1155/2022/4456232.
- Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B.A. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111 (5): 602-622. doi: 10.1038/ajg.2016.126.
- Dupont C., Foo J.L., Garnier P., et al. Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7 (4): 456-462. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.007.
- Song Z.H., Ke Y.L., Xiao K., et al. Diosmectite-zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF-β1, ERK1/2, and Akt in piglets after acetic acid challenge. *J. Anim. Sci.* 2015; 93 (4): 1599-1607. doi: 10.2527/jas.2014-8580.
- Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23 (2): 217-227. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02760.x.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. 2012. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
- Poeta M., Cioffi V., Buccigrossi V., et al. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF-κappaB activation and CXCL10 secretion. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 21725. doi: 10.1038/s41598-021-01217-2.
- Wingate D., Phillips S.F., Lewis S.J., et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (6): 773-782. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00993.x.
- Manatsathit S., Dupont H.L., Farthing M., et al. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 17 Suppl.: S54-71. doi: 10.1046/j.1440-1746.17.s1.11.x.

СМЕКТА® – для лікування діареї у дорослих та дітей

- Ефективно лікує діарею¹
- Має властивості ентеросорбента¹
- Обволікає та відновлює слизову кишечника¹



Дуспаталін® – контроль над спазмом і болем протягом 24 годин^{*,1,2}



- ✓ Діє на спазм та біль та зберігає нормальний тонус гладко-м'язових клітин^{1,**}
- ✓ Оригінальний препарат мебеверину
- ✓ Селективна дія проти спазму та болю^{1,***}

* Згідно з інструкцією до медичного застосування, при прийомі Дуспаталін® капсули пролонгованої дії 200 мг по 1 капсулі 2 рази на день

** Усуває спазм без пригнічення нормальної моторики кишечника

*** Міотропний спазмолітик з прямою дією на гладку мускулатуру шлунково-кишкового тракту

1. Інструкція до медичного застосування Дуспаталін®

2. Toporkov A.C. Effectivnost' selectivnyh miotropnyh spazmolitikov dlya kupirovaniia abdominalnoy boli. RMZh. 2011; 28:1752

Коротка інформація про лікарський засіб ДУСПАТАЛІН®, капсули пролонгованої дії, тверді, по 200 мг

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: №UA / 8813/02/01, дійсне безстроково.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії, тверді.

Склад. 1 капсула містить мебеверина гідрохлориду 200 мг.

Фармакотерапевтична група: засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни.

Код АТС: A03A A04.

Показання. Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування абдомінального болю і спазмів, розладів кишечника і відчуття дискомфорту в області кишечника при синдромі подразненого кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Капсули запивати достатньою кількістю води (не менше 100 мл). Не рекомендується розжовувати в зв'язку з тим, що покриття капсули призначене для забезпечення механізму пролонгованого вивільнення. Дорослим і дітям від 10 років приймати по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці і ввечері). Тривалість застосування не обмежена.

Побічні реакції. Повідомлялося про наступні побічні реакції, які виникали спонтанно протягом постмаркетингового застосування. Частоту за наявними даними точно визначити неможливо. Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висип. Гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Передозування. При передозуванні теоретично може спостерігатися збудження центральної нервової системи. У випадках передозування мебеверина симптоми були відсутні або вони були легкими і швидко зникали. Симптоми передозування, що спостерігалися, були неврологічного або кардіоваскулярного походження. Специфічний антидот не відомий. Рекомендовано симптоматичне лікування.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Дуспаталін® не рекомендується застосовувати під час вагітності та в період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Проводилися дослідження взаємодії з алкоголем. Дослідження in vitro та in vivo на тваринах продемонстрували відсутність будь-якої взаємодії препарату Дуспаталін® і етанолу.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуспаталін® від 05.06.2018 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ ПОШИРЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.