

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології
Кафедра фармакології
Департамент охорони здоров'я Вінницької ОДА
Департамент охорони здоров'я Вінницької міської ради
Українська асоціація клінічної фармакології та фармакотерапії

***КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ СЬОГОДЕННЯ:
ШЛЯХИ МАКСИМАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ
ЛІКАРСЬКІЙ СПЕЦІАЛЬНОСТІ***

***CLINICAL PHARMACOLOGY TODAY: WAYS OF MAXIMUM
ASSISTANCE TO THE MEDICAL SPECIALTY***

Матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної
конференції за участю міжнародних спеціалістів
з клінічної фармакології

XII Ukrainian International Scientific Conference

*Вінниця
9–10 листопада 2023 р.*

*Vinnitsia
9–10 November, 2023*

<i>Шеремета К.Р., Маслоїд Т.М., Вергелес А., Левченко В. С.</i> ВПЛИВ АНТИДЕПРЕСАНТІВ ТА ЗАСПОКІЙЛИВИХ ЗАСОБІВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ СТУДЕНТІВ, ЇХНІ СОЦІАЛЬНІ СТОСУНКИ ТА ФІЗИЧНЕ ЗДОРОВ'Я	162
<i>Шмаль А.І., Семененко С.І., Марчук О. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ РИНКУ ЕРИТРОПОЕТИНІВ В УКРАЇНІ	163
<i>Щербенюк Н.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНИХ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	165
<i>Юрченко П.О., Качула С.О., Фільчуков Д.О., Тертишна О.В.</i> ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ ФЕРМЕНТІВ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ ТАМОКСИФЕНУ	167
<i>Юрченко П.О., Качула С.О., Фільчуков Д.О., Тертишна О.В.</i> ПРЕДИКТОР ЧУТЛИВОСТІ ДО ЦИСПЛАТИНУ ПРИ ТЕРАПІЇ ТРИЧІ НЕГАТИВНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ	168
<i>Юхимчук А.В., Волощук Н.І., Штриголь С.Ю.</i> ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ НА СТАН СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ХОЛОДОВОЇ ТРАВМИ	170
<i>Яковлева О.О., Вітрук Т.К., Семененко О. М.</i> ОМЕГА-3 ЖИРНІ КИСЛОТИ – СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я	172
<i>Чубучна І.І.</i> НЕБЕЗПЕКА ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ – МІФИ І РЕАЛЬНІСТЬ	178

15,3 %, відповідно. Профілактичне введення глюкозаміну протидіяло вищезазначеним порушенням, причому в більшій мірі у самців щурів. Показник АЧТЧ у самців та самок цієї групи тварин був на 50,4 та 45,3 % меншим, порівняно з нелікованими тваринами відповідної статі, а АЧТЧ, ТЧ та протеїн С – відповідно, на 24,2, 24,8, 15,8 та 14,4, 14,5 та 11,9 % більшими порівняно з ГХТ без корекції. Статистично відрогідних відмінностей між самцями та самками щурів на тлі введення глюкозаміну гідрохлориду не було відмічено.

Висновки: ГХТ активує процеси тромбоутворення та підвищення ризику розвитку ДВЗ-синдрому, особливо у самців щурів. На тлі попереднього введення глюкозаміну гідрохлориду зсув системи гемокоагуляції був менш вираженим, особливо у тварин чоловічої статі. Введення фринопротектора практично нівелювало статеві відмінності показників згортання крові на тлі гострого загального охолодження.

ОМЕГА-3 ЖИРНІ КИСЛОТИ – СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ЗБЕРЕЖЕННЯ ЗДОРОВ'Я

Яковлева О.О., Вітрук Т.К., Семененко О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна,

dr_yakovleva@meta.ua

Актуальність. Продовження життя людства на Планеті Земля супроводжується приростом захворюваності, що вимагає додаткових рекомендацій для збереження здоров'я, захисту від прискореного старіння, адекватної, безпечної фармакотерапії хвороб цивілізації та їх профілактики. Серед цих напрямків важливе значення та перспективи мають метаболічні коректори оптимального гомеостазу, за їх впливом на регуляторні системи організму, а саме – незамінні омега-3 жирні кислоти (ЖК).

Мета дослідження. Створити інформативний огляд наукових джерел світового рівня, присвячений ролі омега-3 жирних кислот як для корекції вікових змін, запобігання прогресування захворюваності, так і в фармакотерапії окремих порушень – від дитячого віку до похилого – протягом життя.

Матеріали та методи. Використані англомовні наукові джерела, база даних GoogleScholar, Web of Science, Scopus.

Результати. Інтерес до метаболізму омега-3 жирних кислот був помічений ще в 40-х роках ХХ сторіччя (Х'ю Сінклер), коли були незрозумілі співставлення харчового патерну північних народів планети із структурою їхньої серцево-судинної патології. Повернення до уточнення цих відмінностей набули розвитку в наукових спостереженнях в останні десятиріччя. Стало зрозуміло, що біологічні властивості організму людини обов'язково потребують наявності омега-3 ЖК в різних органах, клітинних мембранах та органелах. Найбільш важливими для організму вважають довготривалі ЖК: ейкозапентаєнову (ЕПК, 20:5), докозагексаєнову (ДГК, 22:6), арахідонову (АК, 20:4) кислоти. Так, фосфоліпіди мембран кардіоміоцитів, їх сарколема включають до 30–40 % докозагексаєнової кислоти (22:6), в мембранах мозкових клітин до кінця вагітності у жінок вона накопичується до 40 %, в сітківці ока плода – до 60 %, але лише 2 % омега-3 ЖК можуть синтезуватися в організмі, що й підтверджує їх незамінність і потребу для надходження з продуктами харчування. Існують значні відмінності харчування в різних регіонах планети, що і викликає потребу в уточненні їхнього значення для здорового способу життя. Найбільш гармонійним вважають японський харчовий патерн: до 25 % енергії компенсується за рахунок ненасичених жирів; вони переважають також у народів Арктики (ескімосів, чукчів, індіанців), на тлі низької летальності від судинних катастроф. Навпаки, у європейському харчуванні переважають насичені жири, спостерігається і дефіцит омега-3 ЖК в Україні.

Завдяки фізіологічним відмінностям омега-3 та омега-6 ЖК регуляторні їх впливи протилежні. Омега-6 ЖК приймають участь в каскаді синтезу простагландинів (P_g) та лейкотрієнів (LT), які забезпечують вазоспазм, провокують запалення, через експресію генів прозапальних цитокінів, бронхоспазм, алергічні реакції – через синтез Th2-лімфоцитів, активацію утворення IgE. Навпаки, омега-3 ЖК забезпечують синтез конкурентних арахідоновій кислоті P_g та LT: посилюють вазодилатацію, зменшують мітоген-індуковану проліферацію лімфоцитів та синтез прозапальних цитокінів. Тому співвідношення омега-6 : омега-3 повинне

наближатися до 3–4 : 1. Серед природних джерел саме грудне молоко має такі властивості (омега 6:3 = 3:1), але при штучному вигодовуванні дефіцит омега-3 може досягати від 8:1 до 200:1!!! Така ситуація супроводжується зменшенням вмісту омега-3 в еритроцитах, порушуються функція сітківки ока (її до 60 % ДГК у плода), психічний розвиток дітей (у мембранах мозкових клітин до кінця вагітності може накопичуватися до 40 % ДГК).

Слід зауважити, що при гострих станах застосування омега-3 не показане, тому що заміна ЖК в мембранах відбувається повільно через 3–4 тижні, а стабільний ефект – через 4–6 місяців. Тим більше, що вони володіють впливами на регуляцію генів: наприклад, гени рецепторів активації проліферації пероксисом (PPAR), печінкового X-рецептора (LXR_s) печінкового ядерного фактора-4 (HNF-4), синтез стеролових білків (SREBP), нуклеарний фактор (NFκ_αB), ретиноїдний X-рецептор (RXR), тобто тим самим реалізуються впливи на ключові мішені синтезу ліпідів, окиснення в мітохондріях, пероксисомах тощо.

Серед ранніх досліджень ефективності омега-3 ЖК у людини звертають на себе увагу пошуки позитивних впливів на обмеження спадкових захворювань алергічного генезу у дітей, але внесок їх у запальну відповідь виявився незначним (Mihirshahi S. et al, 2003; Peat JK. et al, 2004). В Австралії призначення риб'ячого жиру вагітним жінкам забезпечило менш тяжкий перебіг atopічного дерматиту та пізніший синтез прозапальних інтерлейкінів у дітей. При бронхіальній астмі поліпшення симптомів було лише при її легкій формі (Machura E. et al, 1996; Woods RK. et al, 2002).

В останні роки в рекомендаціях щодо харчування (США, 2015–2020), AHRQ (95 трайлів, 2016) та в пропозиціях Академії педіатрії підтверджено, що ДГК накопичується в мозку дітей до 2 років, покращує когнітивні функції та масу тіла дітей при народженні, тому вагітним, годувальницям, при плануванні вагітності показані 250–340 г морепродуктів (1–2 порції жирної риби на тиждень, вміст ДГК можливий до 200–300 мг/день). У здорових осіб додаткове призначення ЕПК+ДГК навіть у високих дозах не індукувало пошкодження імунних клітин.

У КАРДІОЛОГІЇ їх призначення до сьогодні провокує значну кількість дискусійних питань. Раніше в італійському дослідженні GISSI-Prevenzione спостерігали протягом 42 місяців 11324 пацієнта

в 4 групах порівняння: 1 г омега-3 (850-882 мг ЕПК+ДГК), проти вітаміну Е, їх комбінації та контролю (базисна терапія), на тлі середземноморської дієти та в умовах необхідної корекції дисліпідемії, антигіпертензивної терапії. Оцінювали 2 варіанти первинних комбінованих точок: загальна або серцева смертність, нефатальні інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт, відповідно до яких отримали в межах -10 % та -11 % зниження цих ризиків. При аналізі впливу на вторинні окремі точки проти контролю були наступні результати: на загальну смертність -20 %, серцеву смертність -30 %, раптову смерть -45 %, в той час як вітамін Е або їх комбінація не додавали приросту позитивних ефектів. Автори підкреслюють: результати дослідження у популяції з високою прихильністю до дієтичних рекомендацій слід вважати проявами додаткових позитивних впливів на виживання та корекцію способу життя (Rupp N, Verboom CN, Jager B, 2002).

Надалі в японських дослідженнях (2007) у 18 645 пацієнтів, віком 40-75 років, на тлі ІХС з гепірхолестеринемією, та в дослідженні ORIGIN (2012) у 12 536 хворих при цукровому діабеті як додавання 1,8 г ЕПК зі статинами, так і відповідно 1 г омега-3 (375мг ДГК+465 мг ЕПК) не впливали на первинну профілактику, але зменшили коронарні події (-19–28 %), повторний інсульт (-20 %) лише в першому спостереженні. Аналогічні результати спостерігали в Англії (ASCEND, 2018), в США (VITAL, 2019): відсутність впливу на первинну профілактику, на комбіновані точки та серцево-судинні події, крім зменшення на -19 % серцево-судинної смертності.

Потребують уточнення в останні роки варіанти застосування різних форм омега-3. Отже, існують БЕЗРЕЦЕПТУРНІ БАДи (на основі харчових жирів морських риб) або три РЕЦЕПТУРНІ форми: ЕПК + ДГК (етиловий спирт), ікозапента-етил-ЕПК та карбонові форми – суміш ЕПК, ДПК (докозапентаєнової).

Саме рецептурна форма омега-3 – 4 г ЕПК (Амарин, по 2,0 x 2 рази) (як ключовий вплив) досліджена в REDUCE-IT (Англія, 2019): спостерігали 8179 пацієнтів протягом 4,9 років, з факторами ризику ССЗ (цукровий діабет, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія) на тлі призначення статинів, та при вимірюванні рівня ЕПК в сироватці крові, проти мінеральної олії. Щодо первинних точок (ССЗ, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, реваскуляризація, госпіталізація, нестабільна стенокардія) було отримано їх зниження

на -17,2 % проти -22 % плацебо. Але порівняння відповідно до плацебо або низьких/оптимальних рівнів ЕПК в крові було наступним: загальна смертність -25 % та -65 %, інсульт -13 % проти -40 %, ліпідні порушення -28 % та -50 %, тобто зроблено акцент щодо розуміння вихідних порушень для оцінки результатів.

Протилежні дані при такому ж рівні корекції – 4 г ЕПК (ікозапента-етил проти кукурудзяної олії) протягом 2014-2017 років, у дослідженні STRENGTH-IT (серед 22 країн, в 675 центрах, у 13 078 пацієнтів при цукровому діабеті, дисліпемії) не підтвердили впливу на комбіновані точки, але спостерігали приріст частоти фібриляції передсердь 2,2 % проти 1,3 %.

В той же час узагальнення трьох досліджень в метааналізі (ASCEND, VITAL, REDUCE-IT) при сумарній кількості 127477 хворих, протягом понад 5 років спостереження, підтвердило зменшення серцевих подій (крім інсультів), хоча за Кокранівським аналізом (1968-2020, 86 трайлів, 162796 пацієнтів) був менший вплив на всі чинники серцевих подій, але при зменшенні на -15 % рівнів тригліцеридів.

Очевидно, що такі розбіжності потребують пояснення. Один із варіантів сумнівів, по-перше, торкався препаратів порівняння, а саме – мінеральної олії, оцінка якої теж була різною, відмічені негативні реакції на неї: приріст гомоцистеїну, ХС, інтерлейкінів, СРП, активності фосфоліпази А2. Другим поясненням може бути покращення фармакотерапії в кардіології в останні роки (прихильність хворих до статинів, антигіпертензивної терапії, антиагрегантів), що може нівелювати додаткові позитиви омега-3 ЖК.

По-третє, необхідно звернути увагу на ОСОБЛИВОСТІ окремих омега-3 ЖК. Так, ЕПК переважає в судинах, має стабільну ліпофільну конфігурацію, зменшує текучість мембран, має рівний розподіл ХС, та має неліпідні впливи: регуляцію запалення, дисфункцію ендотелію, зі статинами інгібує кристалічні домени мембранного ХС, стабілізує атерогенні бляшки (Watanasle et al., 2017), вона є попередником синтезу вазодилаторних простагландинів P_gB₃, P_gD₃, P_gE₃, P_gI₃, зменшує агрегацію тромбоцитів, метаболізується в протизапальні лейкотрієни LTB₅, LTC₅, LTD₆, конкурує з арахідоновою кислотою за синтез фосфоліпідів.

Навпаки, ДГК не має стабільності при швидких змінах в мембранах, в неї низька антиоксидантна активність, може активізувати цитокіни та атерогенне запалення, індукує апоптоз, некроз, нестабільність бляшок та навіть зменшує ефекти ЕПК у великих дозах (Bhatt et al, 2020; INSPIRE, 2021).

Це спонукає дослідників Канади, Китаю, ЄС, FDA пропонувати при серцево-судинних захворюваннях застосування ЕПК високої чистоти, у високих дозах (до 4 г/день) для зменшення високих ризиків атерогенезу, цукрового діабету, тобто первинної та вторинної їх профілактики. В той же час залишаються незрозумілими впливи суми ЕПК + ДГК.

Окрема увага приділяється корекції метаболізму при СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (СН). За рекомендаціями американських АНА/АСС (2022): без сумнівів при високих ТГ ЕПК зменшує їх рівні (-33,1 % до -45 %), також для зменшення первинної (-31 %) та повторної госпіталізації при цукровому діабеті (-47 %), ризиків серцево-судинної (на -51 %) та раптової смерті (-63 %) (Zelniker et al, 2021).

Зрозуміло, виникає питання щодо очевидних чинників розбіжностей в отриманих результатах та рекомендаціях. На наш погляд, їх достатньо переконливо висвітлює наступна точка зору (Netherlands Heart Journal, 2023): дослідникам необхідно визначати попередній стан рівнів омега-3 ЖК при плануванні спостережень. Таким критерієм повинно бути визначення ІНДЕКСУ Омега-3, а саме % співвідношення ЕПК+ДГК в мембранах еритроцитів до суми всіх 26 ПНЖК. Його цільовим оптимальним діапазоном повинно стати 8–11 %, тому що саме при цих ВИСОКИХ рівнях встановлені менші загальна та серцева смертність, в 2 рази рідше інсульти, ризики цукрового діабету, він корелює з ХС, ЧСС, артеріальним тиском, ремодельованням міокарда, з кращим кардіометаболічним ризиком, аеробним обміном, зменшенням маси тіла (крім діастолічної функції). Навпаки, при НИЗЬКОМУ ІНДЕКСІ – спостерігаються зменшення фракції викиду (ФВ), зростання ризику раптової смерті в 10 разів. Заважає отриманню таких результатів методологічна проблема: стандартизація результатів за коштовною методикою, тому визначення лише в крові неінформативні та нестандартизовані. При високих міжіндивідуальних варіаціях та впливі жирової дієти результати

відрізняються в десятки разів. Тому треба включати в трайли пацієнтів при «достатній можливості щодо покращення», тобто при рівнях Індексу менше 5 %; отже, при високому його рівні результат буде нейтральний або зовсім відсутній!!! Бажано контролювати Індекс через 3–4 місяці прийому омега-3, особливо в БАДах, потім – щорічний контроль, як і ХС – усе життя (С. von Schacky et al., 2023).

Для кардіології звужені фармакотерапевтичні рекомендації: ЕПК необхідна при СН з низькою ФВ, при її низькому рівні в індексі, при високому ризику серцево-судинних захворювань, ЕПК має позитивний вплив на зниження рівнів тригліцеридів, а етикетка БАД повинна пропонувати не більше 2 г ЕПК+ДГК. У неврології підтверджені низькі рівні омега-3 при депресіях, хворобі Альцгеймера, при когнітивних розладах: аналіз результатів корекції в 26 трайлах (2016) підтвердив зменшення цих симптомів. Існують спостереження за ефективністю в онкології при колоректальному або раку молочної залози.

Серед **ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ** можливі при вживанні харчових рибних продуктів розлади шлунково-кишкового тракту (запах риби, діарея), але навіть при дозах більших 5 г/добу відмову пацієнтів спостерігали лише у 5 %. При дозах понад 4 г – не рекомендовані при аритміях та фібриляціях передсердь. При тривалому прийомі можливі кровотечі (до 1,1 %).

Висновки. Майбутні впровадження результатів доказової медицини щодо ролі омега-3 жирних кислот у збереженні здоров'я будуть продовжуватися за новими рекомендаціями.

НЕБЕЗПЕКА ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ – МІФИ І РЕАЛЬНІСТЬ

Чубучна І.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького,

79010, вул. Пекарська, 69, м.Львів, Україна,

ira.chubuchna@gmail.com

Актуальність. Інгібітори протонної помпи (ІПП) застосовуються в лікуванні кислотозалежних захворювань шлунку: є основними у