



Доктор медичних наук, професор  
**Ірина Князькова**



**Тривожні розлади:  
погляд клінічного  
фармаколога**

Читайте на сторінці **12**

Кандидат медичних наук  
**Світлана Трипілка**



**ASIA-синдром:  
нові хвороби  
нового світу**

Читайте в рубриці **Ревматологія**  
на сторінці **20**

Кандидат медичних наук  
**Олена Романова**



**Ускладнення артеріальної  
гіпертензії  
у вигляді порушення  
серцевого ритму.  
Що трапляється найчастіше?**

Читайте на сторінці **28**



# Адаптол®

темгіколурил

## Відбій тривоги!

**45 років застосування –  
безпека перевірена часом**



- ✓ Вже через 30 хв після прийому зменшує тривожність<sup>1</sup>
- ✓ Не має негативного впливу на серцево-судинну систему<sup>1, 2</sup>
- ✓ Не викликає звикання та синдрому відміни<sup>1</sup>

#### СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АДАПТОЛ® (ADAPTOL®)

**Діюча речовина:** темгіколурил; 1 капсула містить темгіколурилу 300 мг; 1 таблетка містить темгіколурилу 500 мг. **Лікарська форма.** Капсули, таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психотропіки та інші психостимулятори і ноотропні лікарські засоби. Темгіколурил. Код АТХ N06BX21. **Показання.** Неврози та невротоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривоги та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіалгія різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинової залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до темгіколурилу або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** **З боку нервової системи:** рідко – запаморочення. **З боку серцево-судинної системи:** рідко – зниження артеріального тиску. **З боку шлунково-кишкового тракту:** рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. **З боку дихальної системи:** рідко – бронхоспазм. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** рідко – після прийому великих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. **Загальні порушення:** рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла (температура тіла може знизитися на 1-1,5 °С) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Діюча речовина лікарського засобу Адаптол® – темгіколурил – за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму: його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (анксиолітичну) активність, знімає або послаблює відчуття неспокою, тривожності, страху, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Крім заспокійливої, Адаптол® чинить ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматичку продуктивних психопатологічних розладів – маразм, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидативному стресі різного генезу. Адаптол® впливає на активність структур, які входять до лімбіко-ретиккулярного комплексу, зокрема на емоційногенні зони гіпоталамуса, а також на всі 4 основні нейромедіаторні системи: ГАМК-, холін-, серотонін- та адренергічну, що сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не чинить периферичної адреноагатової дії. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Олайнфарм»/JSC «Olainfarm». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вулиця Руніці, 5, Олайн, LV-2114, Латвія/5 Rūnīcu street, Olaine, LV-2114, Latvia.

\* Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Адаптол®.

\*\* кардіологів, сімейних лікарів. Джерело: RxTest, Proxima Research Q1-3 2023.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Адаптол® 300 мг від 29.07.2023 №1380, РП №UA/2785/02/01; 500 мг від 29.07.2023 №1380, РП №UA/2785/01/01.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів на медичну тематику або у вигляді індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. За підозри на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, моб.: +380936312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@insuvia.com. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com. Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського, 119х, офіс 34.

Adapto15122023UA





# Фастум® ГЕЛЬ

Кетопрофен 2,5% гель



## Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах<sup>1</sup>

30, 50, 100 г гелю у тубі



**1. Показання:** посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.

За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України від 22.12.2023 р. № 2182, РП № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ** для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

**Склад.** 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, наявність в анамнезі гіперчутливості, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, **вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення**, III триместр вагітності та інші.

**Особливості застосування.** Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості. 

**Спосіб застосування та дози.** Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель від 22.12.2023 р. № 2182, а саме з повним переліком протипоказань, побічних ефектів і особливостей застосування.

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

UA-Fas-02-2024-V1-Press. Останній перегляд 26.01.2024.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# Помірний м'язово-скелетний біль: топічний або пероральний НПЗП? Вибір із позиції доказової медицини

М'язово-скелетний біль (МСБ) посідає одне із провідних місць серед причин звернень по медичну допомогу. Саме МСБ супроводжує травматичні ураження та захворювання опорно-рухового апарату, значно обмежуючи рухову активність, працездатність, суттєво знижуючи якість життя [6]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ),  $\approx 1,7$  млрд осіб у світі страждають на МСБ [7]. Водночас майже 50% хворих із хронічним болем змінюють лікаря щонайменше двічі протягом пів року, що яскраво свідчить про незадоволеність якістю лікування. Актуальність проблеми болю є такою високою, що останніми роками спостерігається чітка тенденція виділення менеджменту болю в самостійний розділ клінічної практики, створення практичних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із МСБ.

## Терапія болю першої лінії: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Згідно зі всесвітньо відомим підходом щодо лікування болю (тобто аналгетичні сходи ВООЗ), на першому етапі лікування будь-якого больового синдрому слід використовувати неопіодні аналгетики – НПЗП або ацетоменофен з ад'ювантними засобами чи без них [1].

Переважною більшістю авторитетних міжнародних товариств рекомендовано розпочинати лікування болю із призначення топічних НПЗП [4, 6, 9-11]. Такі зміни в менеджменті болю відбулися після публікації серії систематичних оглядів і метааналізів, в яких доводилася висока ефективність та безпечність топічних НПЗП порівняно з пероральними НПЗП. В одній з останніх таких робіт, заснованій на вивченні результатів 207 досліджень (n=32959), в яких порівнювалася результативність 45 різних способів лікування гострого МСБ (за винятком болю в нижній ділянці спини), встановлено, що ефективність топічних НПЗП перевищувала таку пероральних НПЗП, парацетамолу з диклофенаком або без нього [2]. За словами авторів метааналізу, саме топічні НПЗП мали найпереконливіше та найпривабливіше співвідношення користь/шкода порівняно з пероральними НПЗП, парацетамолом із диклофенаком або без нього [2].

З огляду на доказову базу спеціалісти провідних міжнародних товариств наполягають на використанні топічних НПЗП як терапії першої лінії МСБ (табл. 1). На сторінках погоджувального документа, представленого лікарям-практикам Всесвітнім товариством з вивчення болю (Global Pain Faculty, GPF) у 2021 р., наголошується, що лікування МСБ потребує комплексного підходу із застосуванням немедикаментозних заходів, фармакотерапії, яка може включати топічні та/або системні препарати [6]. Представники GPF підкреслюють, що топічні НПЗП мають значну роль у лікуванні легкого / помірною МСБ [6]. Схожої думки дотримуються експерти Американської колегії лікарів (АСР) та Американської академії сімейних лікарів (ААФП) [9], китайські спеціалісти [11], представники Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) [5].

Таблиця 1. Положення чинних настанов щодо використання топічних НПЗП при гострому МСБ

Американські рекомендації «Нефармакологічне та фармакологічне лікування гострого МСБ, не пов'язаного з болем у нижній ділянці спини, в дорослих», 2020 [9]	АСР та ААФП рекомендують лікарям призначати пацієнтам із гострим МСБ і не пов'язаним із болем у нижній ділянці спини топічні НПЗП у формі гелю з ментолом чи без нього як терапію першої лінії з метою зменшення / нівелювання болю, поліпшення фізичного функціонування, підвищення задоволеності лікуванням (сильна рекомендація)
Китайські рекомендації «Мультидисциплінарна настанова з раціонального використання топічних НПЗП при МСБ», 2022 [13]	Порівняно з відсутністю лікування (з огляду на безпечність та ефективність топічних НПЗП) рекомендовано призначати топічні НПЗП пацієнтам із гострим МСБ (1А). Ефективність топічних НПЗП у лікуванні гострого МСБ є зіставною з результативністю НПЗП, але топічні засоби безпечніші. Пропонується рекомендувати пацієнтам топічні / пероральні НПЗП для лікування гострого МСБ
Європейські рекомендації «Оновлені рекомендації EULAR із лікування остеоартриту кисті», 2018 [5]	З міркувань безпеки надається перевага топічній терапії порівняно із системним лікуванням. Топічні НПЗП є першою фармакологічною терапією вибору
Погоджувальний документ GPF «Тягар МСБ та роль топічних НПЗП у його лікуванні. 10 фундаментальних тез» [6]	Топічні НПЗП мають значну роль у лікуванні легкого та помірною МСБ. У дослідженнях, проведених в осіб із гострим та хронічним МСБ, топічні НПЗП добре переношилися з мінімальним ризиком виникнення системних побічних ефектів; побічні ефекти виникали з такою самою частотою, як і при застосуванні плацебо, а також зазвичай були легкими і транзиторними
Міжнародний консенсус «Рекомендації щодо призначення НПЗП, здатні спровокувати гастропатію – ICON-G» [4]	Розглянути доцільність призначення топічних НПЗП замість пероральних НПЗП у пацієнтів, які страждають на помірний м'язовий біль або біль у нижній ділянці спини

Аналогічні рекомендації розроблено щодо лікування хронічного МСБ: експерти наголошують на доцільності застосування топічних НПЗП, надаючи їм перевагу порівняно із призначенням пероральних НПЗП [11].

Висока безпечність – ще одна важлива перевага топічних НПЗП; це положення підкреслюється в кожній із зазначених настанов [5, 6, 9, 11]. Схожа теза міститься в Міжнародному консенсусі «Рекомендації щодо призначення НПЗП, здатні спровокувати гастропатію – ICON-G». Зазначений консенсус засновано на положеннях Делфі-консенсусу, який виконано та розроблено групою провідних експертів-гастроентерологів із різних країн світу (в т. ч. з України) [4]. У цьому консенсусі перелік різноманітних профілактичних дій, що мають забезпечити безпечне застосування НПЗП, очолює положення щодо застосування топічних НПЗП [4].

## Вибір топічного НПЗП: міжнародні рекомендації

Вибір конкретного представника групи НПЗП для топічного застосування також можна зробити, ґрунтуючись на даних доказової медицини (табл. 2). Експерти GPF після ретельного аналізу результатів систематичних оглядів і метааналізів визначили 3 найдослідженіші НПЗП, за допомогою яких можна ефективно нівелювати гострий біль при спортивних травмах, розтягненні зв'язок: диклофенак, ібупрофен, кетопрофен [6]. Кількість хворих, яку необхідно пролікувати для зменшення інтенсивності МСБ, щонайменше на 50% (number needed to treat, NNT) у разі застосування диклофенаку емульгелю складала 1,8 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,5-2,1), гелю диклофенаку будь-якої рецептури – 4,2 (ДІ 3,6-5,1), гелю ібупрофену – 2,7 (95% ДІ 1,7-4,2), гелю кетопрофену – 2,2 (95% ДІ 1,7-2,8) [6].

Експерти авторитетного Кокранівського товариства проаналізували дані 206 випробувань, у яких досліджувалася ефективність топічних НПЗП у лікуванні гострого МСБ, а також підкреслили високу ефективність гелю кетопрофену і його хороший показник NNT (2,5; 95% ДІ 2,0-3,4; n=348) [3]. Автори іншого систематичного огляду підкреслюють, що топічний кетопрофен перевершував пероральний цефеккоксиб, пероральне плацебо та топічне плацебо в нівелюванні болю у хворих на остеоартрит колінного суглоба [12].

Таблиця 2. Положення чинних настанов щодо вибору топічного НПЗП

Погоджувальний документ GPF «Тягар МСБ та роль топічних НПЗП у його лікуванні. 10 фундаментальних тез» [6]	Доведено, що топічне застосування НПЗП, як-от диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, забезпечує ефективне полегшення гострого МСБ. Топічні НПЗП (диклофенак і кетопрофен) здатні забезпечити ефективне полегшення хронічного болю в пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба / кисті
Китайські рекомендації «Мультидисциплінарна настанова з раціонального використання топічних НПЗП при МСБ», 2022 [13]	Використання топічних НПЗП, а також топічних НПЗП із різними додатковими компонентами для лікування МСБ характеризується високою імовірністю успіху порівняно із плацебо. Існує багато доказів на користь застосування диклофенаку, флурбіпрофену, ібупрофену, кетопрофену та піроксикаму
Консенсусні рекомендації експертної групи Азіатсько-Тихоокеанського регіону, 2018 [10]	Топічні НПЗП у формі гелів мають кращу абсорбцію та переносимість порівняно з іншими формами. Фізичні властивості кетопрофену ідеально підходять для ефективної трансдермальної доставки ліків; його локальні концентрації у тканинах значно перевищують плазмові

Кетопрофен може бути призначений літнім пацієнтам: його застосовують для лікування спортивних травм в осіб, які намагаються підтримувати активний спосіб життя, грають у пікбол (соціальна гра, схожа на теніс і бадмінтон, із високим фактором соціалізації) та мають ризик травматичного ураження у вигляді розтягнення зв'язок, вивихів, а також болю в суглобах, падінь [8].

ВООЗ, різноманітними міжнародними товариствами рекомендовано використовувати топічні НПЗП як ефективну та безпечну терапію гострого легкого / помірною МСБ. На думку представників GPF, китайських спеціалістів, експертів Азіатсько-Тихоокеанського регіону, для лікування гострого МСБ доцільно застосовувати топічний кетопрофен у формі гелю. Топічний кетопрофен представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку під торговою назвою Фастум® гелю (виробник «А. Менаріні Мануфактурінг Логістикс енд Сервісес С.р.Л.» Італія). Фастум® 2,5% гелю для місцевого застосування був розроблений, запатентований і вперше зареєстрований в Італії в 1978 році компанією «Менаріні», через 5 років після появи в Європі першого лікарського засобу на основі кетопрофену [13, 14]. Відтоді продукт зареєстровано в понад 100 країнах світу. В Україні Фастум® гелю використовується з 1996 року [15]. Створення лікарської форми для місцевого застосування на основі розчину кетопрофену у водно-спиртовому розчиннику дозволило діючій речовині добре і швидко поглинатися шкірою та досягати осередку запалення [16-19]. Фастум® гелю має слизисту консистенцію, безбарвний або майже прозорий, із приємним запахом [16]. Косметичні властивості гелю забезпечують комфорт і зручність користування. У подвійному сліпому контрольованому дослідженні, в якому порівнювалися Фастум® 2,5% гелю, гелю-емульсія диклофенаку 1%, гелю із піроксикамом 0,5% і мазь із ніфлумовою кислотою 3%, Фастум® гелю виявився найкращим на косметичному рівні, особливо щодо легкості застосування, швидкості проникнення, відсутності жирних залишків і, незначною мірою, запаху [20]. Ефективність Фастум® гелю в зменшенні МСБ, болю при травматичному ураженні суглобів, сухожиль, зв'язок і м'язів продемонстровано в плацебо-контрольованих і порівняльних дослідженнях [21-24].

Список літератури знаходиться в редакції.

# Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

## МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ<sup>1,2</sup>

Зменшує продукцію глюкози печінкою<sup>3</sup>

Сповільнює всмоктування глюкози  
в кишечнику<sup>3</sup>

Покращує утилізацію глюкози  
тканинами<sup>3</sup>

Понижує рівень загального  
холестерину, ХС ЛПНЩ  
та тригліцеридів<sup>3</sup>

Покращує активність  
усіх відомих  
транспортів глюкози<sup>3</sup>



**Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

**Механізм дії.** Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та гліколізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію. Метформін чинить сплятливу дію на обмін жирів, а саме - його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

**Показання для Сіофору® 500 та 850:** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

**Показання для Сіофору® 1000.** Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла; - як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

**Спосіб застосування та дози:** Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ > 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:** Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500 мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофору® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3 г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном:** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

**Діти:** **Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.** Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2 г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

**Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

**Виробник.** Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-ФонХейден ГмБХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

**Виробник.** Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850, затверджених Наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, Сіофор® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №1462 від 15.08.2023.**

**Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.**

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586-1593l.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.





# Чинники, пов'язані з низькою прихильністю до лікування у пацієнтів із діабетом 2 типу, та особлива роль метформіну

**Сучасне лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу включає зміну способу життя і медикаментозну терапію для контролю глікемії та профілактики ускладнень. Проте дослідження показують, що на практиці небагато хворих досягають контролю захворювання (частково через погану прихильність до лікування). Частка пацієнтів, які дотримуються протидіабетичної терапії, коливається від 33 до 93% (упродовж 6-24 міс) [1, 2].**

Прихильність до лікування можна розподілити на 3 фази:

- 1 ініціація – розпочинається лікування та застосовується перша доза препарату;
- 2 реалізація – ступінь дотримання встановленого режиму дозування;
- 3 утримання – час від початку до припинення лікування [3].

Причини низької прихильності відрізняються залежно від фази лікування. Імовірність того, що пацієнт розпочне призначене лікування, визначається враженням від консультації з лікарем, реакцією на діагноз та/або призначені ліки, переконаннями і попереднім досвідом хворого. Утримання на терапії здебільшого залежить від побічних ефектів ліків і досягнення очікуваної користі від лікування [4, 5].

Нове дослідження, проведене у Швеції [6], мало на меті вивчити початкову прихильність та утримання на терапії у пацієнтів із ЦД 2 типу, яким уперше призначили різні протидіабетичні засоби, а також зв'язок прихильності до лікування із соціально-економічними чинниками.

## Пацієнти та методи

Це когортне дослідження включало пацієнтів віком >18 років із діагнозом ЦД 2 типу, котрим було вперше призначено протидіабетичну терапію в період з 1 січня 2012 року по 31 грудня 2019 року [6]. В дослідженні запропонували взяти участь усім центрам первинної медико-санітарної допомоги в регіоні Упсала (Швеція); 48 із 51 закладу надали згоду на участь. Регіон Упсала є репрезентативним для всієї країни (включає як міські, так і сільські райони, а також райони з низькими та високими доходами). Досліджувану популяцію було ідентифіковано за кодом діагнозу E11 за МКХ-10 в електронних медичних картках. Із медичної документації взято дані про діагнози, видані рецепти та лабораторні дані. Шведський Реєстр рецептурних лікарських засобів надав дані про назви призначених препаратів, коди АТС, дати відпуску. Статистична служба Швеції надала дані про вік, стать, країну народження, імміграцію, еміграцію, освіту, річний дохід і сімейний статус пацієнтів.

Індексну дату визначали як дату першого випуску рецепта на протидіабетичний засіб (код АТС А10). Початкові дані хворих були зібрані за 24 міс до індексної дати, а дані про відпуск ліків – протягом 28 міс після індексної дати.

### Порівнювали 4 групи лікування:

- 1 монотерапія метформіном;
- 2 інсуліни;
- 3 інша монотерапія, крім метформіну чи інсуліну;
- 4 політерапія.

У цьому дослідженні оцінювалися два аспекти прихильності до терапії: початок і утримання.

### Початкова прихильність вимірювалася двома показниками:

- 1 як частка пацієнтів, які звернулися за своїм першим призначеним протидіабетичним препаратом до аптеки протягом 30 днів від дати призначення (початок лікування,  $I_{30}$ );
- 2 які реалізували два рецепти протягом 150 днів від дати призначення (початок тривалого лікування,  $I_{150}$ ).

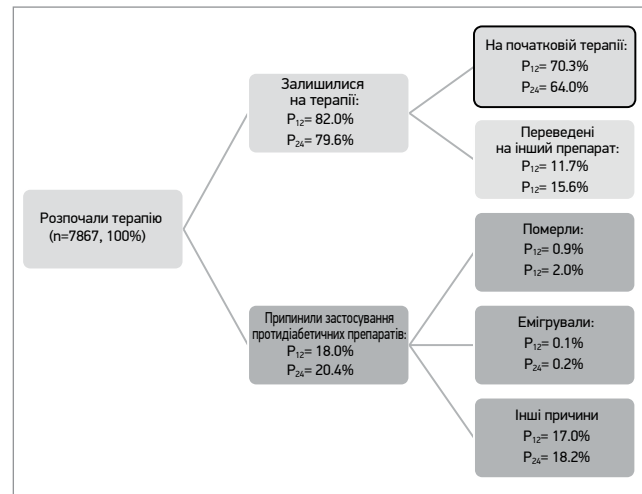
Утриманням вважали період після початку лікування, протягом якого пацієнти продовжували приймати ліки.

## Результати

Загалом 12962 хворих із ЦД 2 типу вперше було призначено протидіабетичний засіб у регіоні Упсала між 2012 та 2019 роками. Після виключення пацієнтів із неповними даними остаточною популяцією склали 8515 хворих, з яких 77,2% отримували монотерапію метформіном, 9,1% – інсуліни, 8,4% – монотерапію іншими протидіабетичними препаратами, 5,4% – політерапію  $\geq 2$  протидіабетичними засобами.

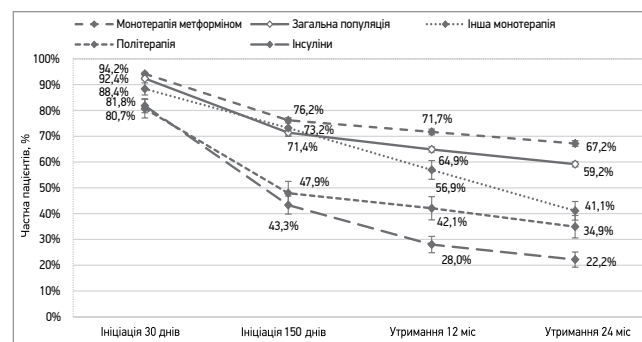
Більшість пацієнтів уперше звернулися до аптеки з рецептом на протидіабетичний препарат незабаром після його випуски: 84,8% протягом перших 7 днів і 92,4% упродовж 1 міс ( $I_{30}$ ). Лише 3,7% хворих не реалізували своїх рецептів протягом 365 днів, тобто за весь період, поки вони були дійсними. Кількість днів до другого звернення по ліки була мінливішою; 71,4% звернулися впродовж 150 днів ( $I_{150}$ ), а 16,3% пацієнтів не отримали своїх призначень за другим рецептом протягом 365 днів. Утримання на терапії визначали в популяції, яка розпочала лікування за критерієм  $I_{30}$ ; вона складала 7867 осіб (92,4% досліджуваної популяції). З них 70,3% пацієнтів звернулися за всіма первинно призначеними препаратами протягом 12 $\pm$ 3 міс від дати першого відпуску ( $P_{12}$ ), а 64,1% хворих звернулися протягом 24 міс ( $P_{24}$ ). Детальніше утримання на терапії

з урахуванням змін у призначеннях і вибування пацієнтів із різних причин представлено на рисунку 1.



**Рис. 1. Відсоток пацієнтів, які продовжували приймати протидіабетичні препарати (утримання на терапії, верхня гілка) та котрі припинили лікування (нижня гілка) через 12 ( $P_{12}$ ) та 24 міс ( $P_{24}$ ) після дати першого відпуску за рецептом**

Важливо відзначити відмінності в ініціації та утриманні на терапії залежно від типу призначеного препарату (рис. 2): 94% пацієнтів, яким призначили метформін, розпочинали лікування протягом 30 днів від дати призначення ( $I_{30}$ ) порівняно із 80% для інсуліну та політерапії. Також 67% хворих, яким призначали метформін, стійко продовжували терапію до 24 міс, порівняно із 22% у підгрупі інсулінів. Значні відмінності порівняно з метформіном спостерігалися для всіх інших схем лікування. Логістичний регресійний аналіз підтвердив статистично значущі відмінності: пацієнти, яким призначали монотерапію метформіном, значно частіше розпочинали терапію за критерієм  $I_{30}$  та демонстрували вищі показники утримання за критеріями  $P_{12}$  і  $P_{24}$  порівняно з усіма іншими режимами лікування.



**Рис. 2. Показники прихильності до лікування різними протидіабетичними засобами у відсотках пацієнтів: реалізація першого рецепта в аптеці протягом 30 днів із дати випуски ( $I_{30}$ ); реалізація другого рецепта протягом 150 днів із дати випуски ( $I_{150}$ ); повторна реалізація рецепта в часовому вікні 12 $\pm$ 3 міс після дати першого відпуску ( $P_{12}$ ); повторна реалізація рецепта в часовому вікні 24 $\pm$ 3 міс після дати першого відпуску ( $P_{24}$ )**

Примітка: монотерапія метформіном демонструє найвищу прихильність пацієнтів за всіма критеріями.

Стосовно соціально-економічних чинників також були встановлені деякі закономірності, пов'язані з ініціацією та утриманням на терапії. Групи з найнижчими показниками ініціації були безробітними чи особами, які народилися за межами Європи ( $I_{30}$ : 80-85%;  $I_{150}$ : 58-60%). Групи з найгіршим утриманням на терапії були молодими, безробітними чи особами, які народилися за межами Європи ( $P_{12}$ : 50-54%;  $P_{24}$ : 44-50%). У регресійному аналізі безробіття асоціювалося з нижчим прагненням розпочати лікування, тоді як жіноча стать асоціювалася з гіршим утриманням. Факторами, пов'язаними як із нижчою ініціацією, так і з гіршим утриманням, були народження за межами Європи та низький дохід.

## Обговорення та клінічне значення результатів

У цьому дослідженні за участю 8515 пацієнтів первинної медичної допомоги, яким уперше було призначено протидіабетичний

препарат, більшість учасників дотримувалися призначень лікарів. Однак багато з них не реалізували повторного рецепта; лише 64% продовжували приймати призначене лікування через 2 роки. Пацієнти, які не звернулися до аптеки з першим випуском рецептом протягом 30 днів, частіше походили не з Європи чи були безробітними. Серед факторів, пов'язаних із тим, що 30% хворих не розпочали довгострокове лікування (тобто не реалізували другого рецепта), також були неєвропейського походження, мали безробіття, низький дохід, літній або молодий вік.

Фаза початку терапії була схожою в різних групах за призначеними протидіабетичними засобами, але пацієнти, яким призначали лише інсуліни, частіше ігнорували рецепт. Раннє припинення застосування інсулінів можна пояснити тим, що деякі хворі застосовують їх тимчасово через високий рівень  $HbA_{1c}$  на момент призначення, тоді як інші протидіабетичні засоби призначають для тривалого постійного застосування. Також пацієнти були схильні раніше припинити політерапію (потенційно з тієї самої причини, що й метформін чи інсулін, рідше дотримувалися призначення. Це може бути пов'язано з відносно високою вартістю нових протидіабетичних засобів порівняно з метформіном та інсулінами. Крім того, у Швеції вартість інсуліну повністю відшкодовується без будь-якої доплати хворого. Користувачі метформіну мали найвищу частоту як початку терапії, так і утримання на терапії, але все ж 32,8% пацієнтів припинили прийом метформіну через 24 міс. Інші режими лікування припинялися ще частіше.

Отже, результати цього дослідження демонструють таке: хоча більшість пацієнтів із ЦД 2 типу реалізували свої рецепти на протидіабетичні ліки, певні демографічні групи демонструють нижчі показники початку й утримання на терапії. Монотерапія метформіном призначається найчастіше як стартова терапія і характеризується найвищою прихильністю пацієнтів, а також має високий показник утримання на терапії [6]. Водночас залишається простір для покращення цих показників, наприклад, за рахунок підтримки окремих груп населення або додаткової компенсації вартості метформіну.

Метформін рекомендований експертними асоціаціями як терапія першої лінії при ЦД 2 типу через його потужний цукрознижувальний ефект, доступність і безпеку [7-9]. Як показали попередні дослідження, прихильність до стартової терапії метформіном має важливе значення для подальшої результативності лікування ЦД 2 типу та профілактики ускладнень. Результати тайванського ретроспективного дослідження по страховій базі даних, яка охоплювала 99% популяції країни [10], показують, що пацієнти із ЦД 2 типу, які продовжували приймати метформін після призначення другого протидіабетичного препарату, мали значно нижчий ризик серцево-судинних подій, включаючи інсульт та інфаркт міокарда, протягом подальших 5 років (порівняно із хворими, котрі припинили прийом метформіну після призначення протидіабетичних препаратів другої лінії). Отже, прихильність до метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, яка зберігається після приєднання протидіабетичних препаратів другої лінії, знижує ризик серцево-судинних подій, зокрема інсульту та інфаркту міокарда [10].

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Ekenberg M., Qvarnström M., Sundström A. et al. Socioeconomic factors associated with poor medication adherence in patients with type 2 diabetes. Eur J Clin Pharmacol. 2024 Jan; 80 (1): 53-63. doi: 10.1007/s00228-023-03571-8. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37870618; PMCID: PMC10781833

Підготував Ігор Петренко

## ДОВІДКА «ЗУ»

Прикладом доступного метформіну європейського виробництва в Україні є лінійка препаратів Сіофор® від компанії «Берлін-Хемі АГ». Таблетки Сіофор® містять по 500, 850 або 1000 мг метформіну гідрохлориду. Препарат показаний для лікування ЦД 2 типу в дорослих та дітей віком >10 років, особливо за наявності надлишкової маси тіла, неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження. Сіофор® можна застосовувати як монотерапію, або з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або в комплексі з інсуліном. Доступність та перевірена роками ефективність препаратів Сіофор створюють необхідні передумови до високої прихильності пацієнтів, від якої значною мірою залежить досягнення контролю глікемії та довготривалих цілей лікування ЦД 2 типу.

Із 28 лютого лінійка Сіофор® поповнилася 2 новими формами: Сіофор® XR 500 та Сіофор® XR 1000, – які не тільки розширюють можливості застосування у хворих, для котрих кратність прийому є критичною в плані прихильності, а й мають певні переваги в переносимості з боку ШКТ. Наявність цих форм у Переліку препаратів, дозволених до реімбурсації, дає змогу застосовувати Сіофор® ширшому колу пацієнтів.



## ЗМІСТ



РЕВМАТОЛОГІЯ

**Помірний м'язово-скелетний біль:  
топічний або пероральний НПЗП?  
Вибір із позиції доказової медицини..... 3**

**Класична подагра та подагра з раннім початком.  
У чому різниця і як розпочинати терапію?..... 18-19**

**ASIA-синдром: нові хвороби нового світу  
С.А. Трипілка..... 20, 41**

**Антифосфоліпідний синдром:  
сучасні особливості патогенезу, перспективи діагностики  
та лікувального менеджменту ..... 21, 24-25**

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

**Чинники, пов'язані з низькою прихильністю  
до лікування у пацієнтів із діабетом 2 типу,  
та особлива роль метформіну ..... 5**

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Вплив стресу на організм людини ..... 10**

**Спаскупрель проти м'язового спазму:  
крізь призму доказової медицини ..... 22-23**

## ГЕПАТОЛОГІЯ

**Гепатопротекторна стратегія в протидії побутовому пияцтву  
та тихому алкоголізму  
М.Б. Щербиніна..... 38-40**

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Новини МОЗ ..... 7, 9**

**Новини світової медицини ..... 41**

## НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

**Тривожні розлади:  
погляд клінічного фармаколога  
О.М. Біловол, І.І. Князькова ..... 12-13**

**Нейродегенеративні зміни при цукровому діабеті:  
новітній погляд і шляхи терапії..... 14**

Інформація для спеціаліста в галузі охорони здоров'я про рецептурний лікарський засіб.

торасемід  
**Трифас**<sup>®</sup>Петлевий діуретик тривалої дії<sup>2,3</sup>

**Нижча смертність при ХСН  
в порівнянні з фуросемідом  
або іншими діуретиками<sup>1\*</sup>  
(не первинна кінцева точка)**

**• 51,5% достовірне зменшення  
ризиків загальної смертності<sup>1</sup>**

**• 59,7% достовірне зменшення  
ризиків кардіальної смертності<sup>1</sup>**

1. Cosin J, Diaz J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13. (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial; 778 pts NYHA class II-III, 10 mg of torasemide a day during 12 months in addition to other therapy). 2. Bagry A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40. 3. George C, Roushet al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, Vol 19(1), p. 5-13.

\* Біліурія, нирково-кальцієве, гіперкальціємічне токсичність, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження (торасемід 10 мг/день, фуросемід 40 мг/день та інші діуретики перорально).

ІНСТРУКЦІЯ ШКОРОЧЕНА<sup>4,5,6</sup>

**Склад.** Діюча речовина: 1 таблетка Трифас<sup>®</sup> 10 містить торасемід 10 мг, 1 таблетка Трифас<sup>®</sup> 5 містить торасемід 5 мг, Трифас<sup>®</sup> 20 ампули 4 мл розчину для ін'єкцій містить 20 мг торасеміду.  
**Показання.** Есенціальна гіпертензія (Трифас<sup>®</sup> СОР). Лікування і профілактика речовини набряка та/або випоті, спричиненого серцевою недостатністю. Набряк легень, ангідиоз, гострої серцевої недостатності (Трифас<sup>®</sup> 20 ампули).  
**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонісасеєвими та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з азурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіптензія. Гіпокаліємія. Гіпонатріємія. Гіпокальціємія. Тертя гортани гортаною та інш.  
**Спосіб застосування та дози.** Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається з 1 таблетки препарату Трифас<sup>®</sup> СОР на добу. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас<sup>®</sup> СОР. Набряки та випоте. Лікування розпочинається із застосуванням дозової 5 мг торасеміду. Звичайна цілова вагається підтримувати. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовують дозову 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. Гострий набряк легень. Лікування треба починати з внутрішньовенного введення 4 мл препарату Трифас<sup>®</sup> 20 ампули. Ізо дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добуву максимальну дозу 20 мг препарату Трифас<sup>®</sup> 20 ампули.  
**Лікарські речовини.** Токсичні метаболітичні аналізи. Служки м'язів (особливо на початку лікування). Підвищені вмістки калію, біліурія, проносі, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки. Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування) та інш.  
**Виробник Трифас<sup>®</sup> 10, Трифас<sup>®</sup> СОР – БЕРЛІН-ХЕМІ АС.** Місцезнаходження. Плайнвер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.  
**Виробник Трифас<sup>®</sup> 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістікс Енд Сервіс С.р.Л.** Місцезнаходження. Виа Селе Савіт 3, 03133 Фіоренца, Італія.  
За детальною інформацією (показання, протипоказання, особливості застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування.<sup>4,5,6</sup>  
4,5,6. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів: Трифас<sup>®</sup> 10, затверджена наказом МОЗ №2352 від 28.11.2019 зі змінами від 25.04.2023, наказ № 773, РП/М/UA/2540/01/01; Трифас<sup>®</sup> 20 ампули – наказ МОЗ №236 від 04.02.2020 зі змінами від 25.08.2023, наказ № 1517, РП/М/UA/2540/03/02; Трифас<sup>®</sup> СОР наказ МОЗ №270 від 06.02.2020 зі змінами від 07.04.2023, наказ № 657, РП/М/UA/2540/01/02.



Представництво – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна Глобал»  
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.  
Тел.: (044) 494 33 88.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

UA\_Tri\_01\_2024\_V1\_Visual  
Затверджено 16.01.2024.

## НОВИНИ МОЗ

Мільйон тест-смужок отримали українці  
за програмою реімбурсації

Із жовтня минулого року в українців з'явилася можливість отримати тест-смужки безоплатно або із частковою доплатою. За цей період пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу отримали понад 1 млн тест-смужок для вимірювання рівня цукру за програмою реімбурсації. На сьогодні перелік реімбурсації включає 23 найменування тест-смужок для глюкометрів, вартість яких підлягає повному чи частковому відшкодуванню. За період дії програми сума відшкодованих коштів для аптечних закладів склала понад 4 млн грн.

Щоб отримати тест-смужки безоплатно чи з доплатою за програмою реімбурсації, необхідно мати електронний рецепт. Такий рецепт може виписати як ендокринолог, так і лікар первинної медичної допомоги (терапевт, педіатр чи сімейний лікар) будь-якого медичного закладу, який працює з електронною системою охорони здоров'я. На тимчасово окупованих територіях та в зоні бойових дій тест-смужки можуть відпускатися і за паперовими рецептами.

Як отримати тест-смужки за програмою реімбурсації за електронним рецептом?

- Зверніться до лікаря. Під час прийому лікар виписує електронний рецепт. Для цього не обов'язково мати декларацію з лікарем первинної медичної допомоги.

- Ви отримаєте смс-повідомлення з номером електронного рецепта та унікальним кодом його погашення. Погасити рецепт можна протягом 30 днів з моменту виписування.

- Зверніться до аптеки, яка має договір із НСЗУ за програмою «Медичні вироби для визначення рівня глюкози в крові». Знайти аптеку, яка відпускає тест-смужки в межах програми реімбурсації, можна, скориставшись спеціальним дашбордом, який підкаже адресу найближчого закладу. Для цього достатньо ввести чи обрати з переліку в пошуковому рядку назву населеного пункту.

- Назвіть фармацевту номер рецепта й узгодьте, які з доступних тест-смужок підійдуть до вашого глюкометра. Працівник аптеки запропонує наявні тест-смужки, вартість яких відшкодовується за програмою реімбурсації, та узгодить, який саме виріб необхідно видати за рецептом (модель, виробник, можливі варіанти пакування тощо).

- Назвіть фармацевту код погашення рецепта для отримання тест-смужок. Відповідно до того, які тест-смужки обрав пацієнт, та їхньої кількості, фармацевт погашає рецепт безоплатно або з доплатою.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>



# ВІСНИК online

щомісячний дайджест  
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!





## ЗМІСТ

## КАРДІОЛОГІЯ

Багаторічний досвід використання гіполіпемічної терапії: ефективність та безпека.....	27
Ускладнення артеріальної гіпертензії у вигляді порушення серцевого ритму. Що трапляється найчастіше? О.М. Романова.....	28-29
Можливості агоністів I <sub>1</sub> -імідазолінових рецепторів у контролі артеріального тиску.....	30-31
Контроль глікемії у невідкладній кардіології А.В. Немирська.....	32-33
Практичні аспекти застосування фіксованої комбінації амлодипіну та бісопрололу в лікуванні артеріальної гіпертензії.....	35

## УРОЛОГІЯ

Уролітіаз на тлі кальцієвих добавок: не більш ніж застарілий міф.....	17
--	----

## БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Алгоритм терапії міофасціального больового синдрому М.М. Селюк.....	42
Менеджмент болю в стоматологічній практиці: застосування німесулідіду І.П. Мазур.....	48-49

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Ефективність застосування натурального комплексу на основі респіраторного пробіотика <i>Lactobacillus helveticus MiMh5</i> і гіалуронової кислоти при хронічному фарингіті та хронічному тонзиліті Д.Д. Заболотна, І.В. Гогунська, Т.В. Смагіна та ін.....	44-46
--	-------

## ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Участь еритроцитів і позаклітинного гемоглобіну у формуванні тромбів О.О. Мельник.....	36-37
--	-------

**СПАСКУПРЕЛЬ**  
Лікарський засіб

**Показання до застосування**

- Спазми гладкої мускулатури: шлунок, кишечник, жовчний міхур, матка, сечовивідні шляхи
- Спастичність поперечно-смугастої мускулатури: мігельоз, затвердіння м'язів

Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З повагою інформація про лікарський засіб та повне перелік медичних побічних реакцій можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

**Spascupreel, розчин для ін'єкцій** РН, МОЗ України UA/1194/01/01 від 15.10.2020. Склад діючі речовини: Aconitum napellus D6 – 22 мг; Amanita muscaria D4 – 0,55 мг; Ammonium bromatum D4 – 1,1 мг; Atropinum sulfuratum D6 – 1,1 мг; Citrullus colocynthis D4 – 1,1 мг; Cuprum sulfuratum D6 – 0,55 мг; Galbanum seipervivens D6 – 1,1 мг; Magnesium phosphoricum D6 – 1,1 мг; Matricaria recutita D3 – 0,55 мг; Passiflora incarnata D2 – 0,55 мг; Veratrum album D6 – 1,1 мг; допомірні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: У подорожних випадках можуть виникати тимчасові шкірні алергічні реакції. У разі виникнення будь-яких побічних реакцій слід проконсультуватися з лікарем.

**Spascupreel, таблетки** РН, МОЗ України UA/1194/02/01 від 22.12.2020. Склад діючі речовини: 1 таблетка містить: Aconitum napellus D6 – 60 мг; Agaricus D4 – 15 мг; Ammonium bromatum D4 – 30 мг; Atropinum sulfuratum D6 – 30 мг; Citrullus colocynthis D4 – 30 мг; Cuprum sulfuratum D6 – 15 мг; Galbanum seipervivens D6 – 30 мг; Magnesium phosphoricum D6 – 30 мг; Matricaria recutita D3 – 15 мг; Passiflora incarnata D2 – 15 мг; Veratrum album D6 – 30 мг; допомірні речовини: меліто стварат, лактоза, моногідрат. Побічні реакції: У подорожних випадках можуть виникати алергічні шкірні реакції. У разі виникнення будь-яких побічних реакцій слід проконсультуватися з лікарем.

Виробник: «Біологічне Хайльміттель, Хельм Тімбі» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина).  
Маєт запатентовано Замовником ТОВ «ІНФОРМАЦІЯ АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 11.06.2023 р.

## НОВИНИ МОЗ

В Україні оновлено сайт,  
який допомагає кинути курити

Сайт сервісу «Я кидаю курити» stopsmoking.org.ua – перший в Україні професійний державний ресурс, розроблений для того, щоби безоплатно та професійно допомогти всім охочим позбутися нікотинової залежності й кинути курити. На сайті зібрана сучасна компетентна інформація. На ньому можна:

- дізнатися про основні методи відмови від куріння;
- знайти поради щодо практичних кроків на шляху до цього;
- пройти тести, щоби визначити рівень фізичної залежності від нікотину та зрозуміти природу своєї залежності;
- скласти індивідуальний покроковий план відмови від куріння і зрозуміти, як боротись із можливими зривами.

Окремий розділ сайту присвячений тому, як правильно підтримати людину, котра кидає курити, оскільки члени сім'ї й друзі відіграють важливу роль у процесі відмови від куріння.

QR-код на сайт сервісу «Я кидаю курити» stopsmoking.org.ua, згідно зі змінами в законодавстві, буде розміщено на пачках сигарет поряд з оновленими графічними зображеннями й текстом медичних попереджень про шкоду та наслідки куріння.

Вживання тютюну щороку забирає понад 8 млн життів у світі та близько 130 тис. життів українців. У 2020 році тютюн вживали 36,7% чоловіків і 7,8% жінок – загалом 22,3% глобальної популяції. У 2017 році 62,5% курців в Україні стверджували, що хочуть припинити курити, а 7% казали, що планують кинути вже наступного місяця.

Сайт сервісу Центру громадського здоров'я «Я кидаю курити» оновлений в межах реалізації Україно-швейцарського проєкту «Діємо для здоров'я» за підтримки Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я, ГО «Центр громадянського представництва "Життя"» за фінансової підтримки Швейцарського бюро співробітництва в Україні.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

# Вплив стресу на організм людини

**Стрес – пристосувальна реакція, яка підвищує шанси на виживання в критичних умовах за рахунок позитивного мобілізуючого впливу. Втім, ця реакція є корисною для організму людини лише за короткочасного стресу. Тривалий стрес спричиняє виснаження захисних механізмів і розвиток патологічних змін із боку багатьох органів та систем. Залежно від типу, часу впливу та тяжкості подразника стрес може чинити різноманітний вплив – від порушень гомеостазу до розвитку серйозних ускладнень з боку органів і систем. Окрім того, стрес може бути як провокувальним, так і обтяжливим фактором для багатьох захворювань і патологічних станів. У цьому огляді висвітлюватимуться ключові патофізіологічні аспекти впливу стресу на основні фізіологічні системи організму людини.**

## ◆ Вплив стресу на центральну нервову систему (ЦНС)

Тривалий час вважалося, що рецептори гормонів стресу наявні лише в периферичних тканинах і не мають представництва у ЦНС. Отже, вони не мають чинити прямого впливу на функціонування ЦНС. Утім, згодом виявилось, що це не так. De Kloet визначив, що певні ділянки гіпокампа мають глюко- та мінералокортикоїдні рецептори, а інші структури ЦНС – лише глюкокортикоїдні рецептори.

За допомогою проведення пізніших досліджень встановлено, що стрес може зумовлювати структурні зміни в різних ділянках мозку (Lupien et al., 2009). Зокрема, було показано, що хронічний стрес може спричинити довгострокову атрофію мозку та зменшення його маси (Sarahian et al., 2014).

Ці структурні зміни зумовлюють появу відмінностей у реакції на стрес, когнітивних здібностях і пам'яті (Lupien et al., 2009). Звичайно, масштаб та інтенсивність цих змін відрізняються залежно від рівня стресу (Lupien et al., 2009). Однак очевидним є те, що стрес може спричинити структурні зміни в мозку з довгостроковим впливом на вищі нервові функції (Reznikov et al., 2007). Нині дослідженню впливу стресу на різні аспекти нервової системи науковці приділяють багато уваги.

## ◆ Стрес і пам'ять

Процес відтворення інформації та перехід короткочасної пам'яті в довготривалу забезпечуються переважно гіпокампом. Цей відділ мозку має високу щільність глюкокортикоїдних рецепторів і рецепторів до кортизолу, тому чітко реагує на стрес (Asaloo et al., 2015).

Різнноманітні дослідження показали, що стрес може спричинити функціональні та структурні зміни в гіпокампі (McEwen, 1999), зокрема атрофію та порушення нейрогенезу (Lupien & Lepage, 2001). Крім того, хронічний стрес зумовлює зменшення кількості нейронів (Sapolsky et al., 1990) та їхніх дендритних відростків (Woolley et al., 1990), а також структурні зміни в синаптичних закінченнях (Sapolsky et al., 1990), пригнічення нейрогенезу в тканині гіпокампа (Gould et al., 1998). Дослідники вважають, що індукувати ці зміни можуть глюкокортикоїди за рахунок впливу на клітинний метаболізм нейронів (Lawrence & Sapolsky, 1994), а також збільшення рівня позаклітинного глутамату (Sapolsky & Pulsinelli, 1985).

Це припущення підтверджує той факт, що в людей із синдромом Кушинга (з підвищеною секрецією глюкокортикоїдів) або в пацієнтів, які отримують високі дози синтетичних протизапальних препаратів, спостерігається атрофія гіпокампа та пов'язані з нею розлади пам'яті (Ling et al., 1981).

Деякі дослідження на людях показали, що навіть звичайні терапевтичні дози глюкокортикоїдів і дексаметазону можуть спричинити погіршення пам'яті (Keenan et al., 1995; Kirschbaum et al., 1996). Отже, існує зворотний зв'язок між рівнем кортизолу та пам'яттю.

## ◆ Вплив стресу на когнітивні функції та навчання

Стрес чинить багаторівневий вплив на пізнавальний процес, який залежить від його інтенсивності, тривалості, походження (Sandi, 2013). Стрес активує деякі фізіологічні системи, як-от вегетативна нервова система, центральна нейромедіаторна та нейропептидна система, а також вісь гіпоталамус – гіпофіз – наднирники, що безпосередньо впливають на формування нейронних зв'язків у мозку, пов'язаних з обробкою даних (Sandi, 2013).

Дослідження продемонстрували, що хронічний стрес може спричинити такі ускладнення, як підвищення рівня IL-6, а також низки інших прозапальних інтерлейкінів, кортизолу в плазмі крові, зниження вмісту мозкового

нейротрофічного фактора (BDNF). Такі зміни часто спостерігають у людей із депресією та розладами настрою, які супроводжуються широким спектром когнітивних проблем (Song et al., 2006).

Утім, вплив на когнітивні функції значною мірою залежить від рівня та тривалості стресу. Легкий стрес може сприяти покращенню когнітивних функцій, однак, якщо його інтенсивність перевищує заздалегідь визначений поріг (який у кожної людини різний), це зумовлює когнітивні порушення (Sandi, 2013), особливо пам'яті та судження.

## ◆ Стрес та імунна система

Про взаємозв'язок між стресом та імунною системою добре відомо. Вже давно було помічено, що люди, котрі перебувають у стресовому стані, хворіють набагато частіше (Khansari et al., 1990; Dantzer & Kelley, 1989). Приблизно в 200 році нашої ери Гален (Гален Пергамський) помітив, що жінки-меланхоліки (мають високий рівень стресу) частіше хворіють на рак, ніж жінки з позитивним ставленням до життя, які є менш схильними до стресу (Reiche et al., 2004).

На початку ХХ ст. дослідники виявили, що активність фагоцитів у пацієнтів із туберкульозом на тлі спричиненого емоційного стресу знижується (Ishigami, 1919). На основі цих даних було висунуто припущення, що життя в умовах стресу підвищує ризик туберкульозу через пригнічення імунної системи.

За останні декілька десятиліть проведено чимало досліджень, які вивчали вплив стресу на роботу імунної системи (Dantzer & Kelley, 1989; Segerstrom & Miller, 2004). Ці випробування показали, що медіатори стресу можуть проходити через гематоенцефалічний бар'єр і впливати на імунну систему. Зокрема, виявлено, що стрес може впливати на функцію імунної системи шляхом модуляції процесів у ЦНС і нейроендокринній системі (Khansari et al., 1990; Kiecolt-Glaser & Glaser, 1991). Після стресу деякі нейроендокринні та нервові реакції зумовлюють вивільнення кортикотропін-релізінг-гормона, адреналокортикотропного гормону (АКТГ) й інших посередників стресу (Carrasco & Van de Kar, 2003). З іншого боку, природні чи синтетичні глюкокортикоїди, відомі як протизапальні препарати та імунодепресанти, пригнічують лімфоцити і макрофаги, а також зменшують синтез імунних медіаторів (Elenkov et al., 1999; Reiche et al., 2004). Також стрес змінює секрецію гормонів, що відіграють важливу роль у роботі імунної системи, – АКТГ, вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), субстанція Р, гормон росту, пролактин тощо, які мають рецептори в різних тканинах імунної системи і можуть модулювати її функцію (De la Fuente et al., 1996; Gala, 1991; Mantyh, 1991).

Сильний стрес через пригнічення імунної системи здатний зумовити зростання ризику злякисних новоутворень (Reiche et al., 2004). Дійсно, стрес знижує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів, що може сприяти росту злякисних клітин і прогресуванню пухлини.

## ◆ Вплив стресу на серцево-судинну систему (ССС)

Добре відомо, що стрес (гострий чи хронічний) чинить шкідливий вплив на функцію ССС (Rozanski et al., 1999; Kario et al., 2003; Herd, 1991). Дія стресу на ССС може бути не лише стимулювальною, а й гальмівною залежно від того, який відділ вегетативної нервової системи (симпатичний або парасимпатичний) зазнає більшого впливу (Engler & Engler, 1995).

Якщо спостерігається активація симпатичної нервової системи, це здебільшого спричиняє збільшення частоти та сили серцевих скорочень, розширення судин скелетних м'язів, скорочення артерій у селезінці й нирках, зниження виведення нирками натрію (Herd, 1991). Іноді стрес активує

переважно парасимпатичну нервову систему (Pagani et al., 1991), що зумовлює зменшення або навіть повну зупинку серцевих скорочень, зниження скорочувальної здатності міокарда, периферичної вазодилатації та зниження артеріального тиску (Cohen et al., 2000). Отже, стрес може модулювати функцію ендотеліальних клітин судин, підвищувати ризик тромбозу та ішемії, посилювати агрегацію тромбоцитів (Rozanski et al., 1999).

Стрес зазвичай посилює вазоконстрикцію, що опосередковано може спричинити підвищення артеріального тиску, зростання рівня ліпідів крові, активацію згортання крові, посилення атерогенезу. Всі з перелічених факторів здатні спричинити розвиток серцевих аритмій, інфаркту міокарда (Rozanski et al., 1999; Vrijkotte et al., 2000; Sgoifo et al., 1998).

Деякі дослідження продемонстрували, що психологічний стрес знижує мікроциркуляцію в коронарних артеріях через ендотеліальний механізм і підвищує ризик інфаркту міокарда (Dakak et al., 1995). З іншого боку, психічний стрес може сприяти формуванню шкідливих для серця звичок (наприклад, куріння), які посилюють його негативний вплив на ССС (Hornstein, 2004).

## ◆ Стрес і шлунково-кишкові ускладнення

Шкідливу дію стресу на функцію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) слід розглянути в декількох аспектах. По-перше, стрес впливає на апетит і змінює харчові звички (Bagheri Nikoo et al., 2014; Halataei et al., 2011; Ranjbaran et al., 2013). По-друге, стрес чинить негативну дію на функцію ШКТ, про що свідчать результати чималої кількості досліджень (Söderholm & Perdue, 2001; Collins, 2001). Зокрема, було показано, що стрес впливає на процес усмоктування, кишкову проникність, секрецію слизу та шлункового соку, запалення (Collins, 2001; Nabavizadeh et al., 2011). За рахунок стимуляції секреції речовини Р стрес може спричинити розвиток запальних захворювань або загострення вже наявних запальних процесів ШКТ (Collins, 2001).

Важливу роль у реалізації негативного впливу стресу на ШКТ відіграють мастоцити, які через вплив на вивільнення нейромедіаторів та інших хімічних факторів порушують його функцію (Konturek et al., 2011).

Сьогодні відомо, що багато запальних захворювань ШКТ, тісно пов'язані зі стресом (Hommes et al., 2002). Припускають, що навіть перенесений у дитячому віці стрес може зумовити розвиток цих захворювань у дорослому житті.

Експериментальні дослідження на різних тваринах свідчать про розвиток запальних захворювань ШКТ після індукції сильного стресу (Qiu et al., 1999; Collins et al., 1996).

## ◆ Висновки

**Загалом стрес може мати як позитивні, так і шкідливі наслідки. Позитивний вплив стресу передбачає збереження клітинного гомеостазу, що сприяє виживанню організму. Однак у багатьох випадках шкідливі наслідки стресу можуть відігравати роль у формуванні різних патологічних станів і захворювань. Цей несприятливий вплив опосередковується через низку факторів (наприклад, гормони, нейроендокринні медіатори, пептиди, нейромедіатори), які беруть участь у реакції організму на стрес. Багато розладів виникають переважно внаслідок сильного та тривалого стресу. Лікарі повинні краще розуміти роль, яку стрес здатен відігравати при різних захворюваннях, що надасть змогу ефективніше лікувати пацієнта з використанням як фармакологічних (ліки та/або нутрицевтики), так і немедикаментозних (зміна способу життя, щоденні фізичні вправи, здорове харчування, програми зменшення стресу) терапевтичних заходів. Варто пам'ятати, що вираженість реакції на стрес у різних осіб може суттєво відрізнятися, тому конкретну стратегію лікування стресу та його наслідків слід обирати індивідуально.**

За матеріалами: Yaribeygi H., Panahi Y. et al. The impact of stress on body function: A review. EXCLI J. 2017; 16: 1057-1072. Published online 2017 Jul 21. doi: 10.17179/excli2017-480.

Скорочений переклад з англ. Наталі Александрок



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>®</sup>

## Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, академік НАН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., професор, академік НАН України

## Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>®</sup>

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

Головний редактор  
Випусковий редактор  
Менеджер із реклами**В'ячеслав Килимчук**  
**Галина Теркун**  
**Зоя Маймескул**Літературне редагування / коректура:  
**Анастасія Божко**  
**Ірина Колесник**  
Дизайн/верстка:  
**Юлія Фітисова**  
**Олена Дудко**  
**Наталія Дехтяр-Дігузова**Редакція ..... [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com)  
Відділ реклами та маркетингу .... [zoya@health-ua.com](mailto:zoya@health-ua.com)  
..... [artemenko@health-ua.com](mailto:artemenko@health-ua.com)Відділ передплати..... [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

## Адреса для листування

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку: лютий 2024 р.

Замовлення № 1153440 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

Здоров'я України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

## Оформити передплату на наш видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

## Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,

електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

## НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,

гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн,

на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,

на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн,

на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн,

на півріччя – 477,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн,

на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн,

на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн,

на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн,

на півріччя – 310,44 грн

## НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



## НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com),[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

# Тривожні розлади: погляд клінічного фармаколога

У сучасному світі люди щодня мають справу з величезною кількістю стресових ситуацій. Стрес – неспецифічна реакція організму у відповідь на стресовий фактор / небезпеку [1]. Сьогодні – вкрай стресовий час; ми постійно відчуваємо ті чи інші стресові ситуації, але в частки людей стресова подія трансформується і прогресує у тривожні розлади; іноді достатньо щонайменшого стресового епізоду, щоб зумовити розвиток тривожних розладів. Деякі люди, які перманентно перебувають у поточній стресовій ситуації, котрі зазнають один стрес за іншим, зберігають достатньо адекватне емоційне реагування, тобто адекватна емоційна реакція не перетворюється на тривожні розлади.

Поширеність тривожних розладів має виражену тенденцію до зростання через зовнішні стресорні події, що зберігатиметься ще тривалий час.

Згідно з опублікованими даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, за перший рік пандемії COVID-19 поширеність тривожних розладів і депресії у світі зростає на 25% [2].

Тривога – переживання емоційного дискомфорту, пов'язане з очікуванням негараздів, передчуттям небезпеки, яка загрожує. Може бути відновлена навіть за відсутності стресового чинника.

Прояви тривоги [3]:

- вегетативні;
- поведінкові;
- емоційні;
- когнітивні;
- порушення сну.

Тривога характеризується не лише розвитком астениї та когнітивних розладів, а й соматичними ускладненнями [4]. Стіяка індуція симпатоадреналової відповіді спричиняє збільшення ризику розвитку серцево-судинної патології, а також ускладнює перебіг уже наявних захворювань [5]. Своєю чергою, соматичні прояви можуть тільки посилювати тривогу, що зумовлює утворення хибного кола.

За даними Американської асоціації щодо тривоги та депресії (ADAA), в США тривожні розлади мають ≈40 млн людей (18%). Це найпоширеніша група психічних захворювань у країні. Водночас лише 36,9% людей із тривожним розладом отримують належне лікування [6].

Слід зауважити, що тривога не лише знижує якість життя, заважає якісно виконувати свої обов'язки, а й руйнує організм, адже будь-які функціональні розлади запускають низку універсальних патологічних процесів, окислативний стрес, нейрозапалення тощо, а також неминуче зумовлюють органічне ураження [7].

## Медикаментозна терапія невротичних розладів

Ефектами медикаментозної терапії невротичних розладів є:

- анксиолітичний – зменшення тривоги / страху;
- седативний – купіювання психомоторного збудження;
- транквілізуючий (заспокійливий) – анксиолітичний + седативний;
- снодійний – потенціювання сну та його підтримка.

Анксиолітики (від латинської *anxietas* – тривожний стан, страх; від грецької *lytikos* – здатний розчиняти, послабити), або транквілізатори (від латинської *tranquillo* – заспокоювати) – психотропні засоби, які зменшують вираженість або пригнічують тривогу, страх, занепокоєння, емоційне напруження [8].

Існує декілька класифікацій лікарських засобів, що належать до групи анксиолітиків (рис., табл. 1).

Таблиця 1. Класифікація транквілізаторів (за хімічною структурою)

Похідні бензодіазепіну	Препарати інших хімічних груп
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Феназепам</li> <li>• Хлордіазепоксид</li> <li>• Тофізопам</li> <li>• Лоразепам</li> <li>• Оксазепам</li> <li>• Нітразепам</li> <li>• Алпразолам</li> <li>• Діазепам</li> <li>• Гідазепам</li> <li>• Медазепам</li> </ul>	<p><b>Похідні пропандіолу:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мепробамат</li> </ul> <p><b>Похідні дифенілметану:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гідроксизин</li> <li>• Бенантизин</li> </ul> <p><b>Похідні азапірону:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Буспірон</li> </ul> <p><b>Різні хімічні групи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бензоклідін</li> <li>• Етифонсин</li> <li>• Амінофенілмасляна кислота</li> <li>• Темгіколурил</li> <li>• Етилметилгідроксипіридину сулфат</li> </ul>

Виокремлюють «денні» анксиолітики, які відрізняються тим, що не проявляють вираженої снодійної та міорелаксантаї дії: темгіколурил, гідазепам, медазепам, бензоклідін, триметозин, етилметилгідроксипіридину сулфат.

### Клінічна класифікація транквілізаторів

#### 1. Із седативною дією: Нетривалої дії (T<sub>1/2</sub> 2-10 год)

Лоразепам  
Оксазепам  
Алпразолам  
Тривалої дії (T<sub>1/2</sub> 20-60 год)  
Феназепам  
Діазепам  
Нітразепам

#### 2. Зі стимулювальним ефектом:

Тофізопам  
Бромантан

#### 3. З переважною протисудомною дією:

Клоназепам

### Фармакологічні ефекти анксиолітиків [8]:

- анксиолітичний;
- седативний (похідні бензодіазепіну, крім гідазепаму, медазепаму);

- снодійний (помірний) (алпразолам, діазепам, лоразепам, оксазепам, феназепам);
- міорелаксантаї (алпразолам, діазепам, лоразепам, оксазепам, феназепам);
- протисудомний (похідні бензодіазепіну);
- вегетостабілізуючий (медазепам, оксазепам);
- психостимулювальний (тофізопам, «денні» транквілізатори тощо).

### Механізми дії анксиолітиків

Механізми дії анксиолітиків остаточно не розкриті. Проте реалізація їхніх ефектів відбувається за рахунок зменшення збудливості підкіркових ділянок головного мозку (лімбічна система, таламус, гіпоталамус), відповідальних за здійснення емоційних реакцій, гальмування взаємодії цих структур із корою головного мозку, а також пригнічення полісинаптичних спінальних рефлексів [9].

Основа хімічної структури бензодіазепінів містить бензоліне кільце, з'єднане із семицленним гетероциклічним кільцем, що містить два атоми азоту (діазепін) у позиціях 1 і 4. Усі використовувані в клініці похідні бензодіазепіну мають також друге бензоліне кільце, приєднане до вуглецю в позиції 5. Для прояву активності суттєвою є наявність галогену чи нітрогрупи в 7 положенні. Деякі сполуки групи бензодіазепінів містять у молекулі залишок 1,5-бензодіазепіну або 2,3-бензодіазепіну [10].

Бензодіазепіни зв'язуються з бензодіазепіновими рецепторами в комплексі рецепторів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором у центральній нервовій системі (ЦНС) [11]. Баланс між гальмівною ГАМК-ергічною, гальмівною гліцинергічною та збудливою глутаматергічною системами тонко налаштований, щоб установити загальний стан збудження ЦНС. ГАМК взаємодіє з гетерорецептором ГАМК, членом нікотинної надродини, який алостерично пов'язаний з мембранними рецепторами бензодіазепінів і деяких інших агоністів, утворюючи пентамерний хлоридний іонний канал, вентильований ГАМК [12]. Взаємодія постсинаптичного ГАМК-рецептора з ГАМК змінює конформацію ГАМК-рецептора, відкриваючи хлоридний канал і пропускаяючи до цитозолу більше негативних зарядів, що гіперполяризує (і знижує збудливість) нейрони, які регулюють пильність, емоції, пізнання, м'язову напругу [13].

Бензодіазепіновий рецептор складається з двох α, двох β і однієї γ субодиниць, алостерично пов'язаних із рецептором ГАМК. Бензодіазепіни зв'язуються з позаклітинною ділянкою на інтерфейсі α/γ; у трансмембранній ділянці інтерфейсу β/α є низькоафінний сайт зв'язування бензодіазепінів [12]. Захоплення бензодіазепінового рецептора бензодіазепіном не впливає на хлоридний іонний канал безпосередньо, але змінює конформацію ГАМК-рецептора, підвищуючи його спорідненість до ГАМК, що спричиняє більше надходження хлоридних іонів і більшу гіперполяризацію нейронів у розрахунок на молекулу ГАМК [14].

Описано три основні підтипи бензодіазепінових рецепторів [15]. Рецептори бензодіазепіну-1 розташовані по всій ЦНС, зокрема в ретикулярній активувальній системі, мозочку та корі головного мозку, опосередковуючи сон і протитривожні ефекти. Бензодіазепінові рецептори-2, розташовані в корі головного мозку,



О.М. Біловол



І.І. Князькова

гіпокампі, смугастому тілі, спинному мозку та на пірамідних нейронах, опосередковують анксиоліз, м'язову релаксацію, пригнічення ЦНС, седативний ефект, психомоторні порушення, а також сприяють протисудомній дії. Рецептор бензодіазепіну-3, також відомий як білок-транслокатор (TSPO), має структуру та функцію, відмінну від центральних (тобто бензодіазепінових 1 і 2) рецепторів, тому іноді його називають периферичним бензодіазепіновим рецептором або PBR. PBR знаходяться на гліальних та інших клітинах мозку, а також по всьому тілу; вони можуть опосередковувати когнітивні побічні ефекти, фізичну залежність, толерантність та синдром відміни [15]. Неселективні агоністи (наприклад, бензодіазепіни) діють на всі бензодіазепінові рецептори, підвищуючи спорідненість до ГАМК-рецепторів, збільшуючи частоту відкривання хлоридних каналів і гіперполяризує всі нейрони з бензодіазепіновими рецепторами [8].

### Фармакокінетика бензодіазепінів

Бензодіазепіни (табл. 2) після перорального прийому повністю всмоктуються і досягають максимальної концентрації у крові протягом 30 хв – 2 год [16]. Внутрішньом'язова абсорбція бензодіазепінів, окрім лоразепаму, відбувається повільніше, ніж при пероральному застосуванні. За внутрішньовенного введення початок дії сильнодіючих бензодіазепінів, як-от діазепам, майже миттєвий.

Метаболізм бензодіазепінів варіює. Мікросомальне окислення в печінці – активні метаболіти (диметилдіазепам – T<sub>1/2</sub> ≈ 100 год) та утворення неактивних глюкуронідів. Оксазепам і лоразепам кон'югуються безпосередньо шляхом глюкуронізації до водорозчинної форми, виводяться без проміжних метаболітів [17]. Більшість інших бензодіазепінів окислюються за допомогою цитохому P450 (CYP) 3A4 та 2C19, часто до активних метаболітів [18, 19], які можуть згодом гідроксильоватися до іншого активного метаболіту. Так, діазепам і хлордіазепоксид окислюються до десметилдіазепаму, період напіввиведення якого складає 120 год і котрий гідроксильовується до оксазепаму. Ці продукти згодом зазнають глюкуронізації до водорозчинних неактивних метаболітів [20].

Усі бензодіазепіни є ліпофільними (проникають через плаценту та до молока матері), але ступінь розчинності в ліпідах у різних препаратах значно відрізняється. Бензодіазепіни та їхні активні метаболіти на 70-99% зв'язуються з білками, причому ступінь зв'язування пропорційний їхній ліпідній розчинності.

Бензодіазепіни розподіляються у 2 компартментах, що включає швидку фазу розподілу в центральному компартменті, за якою настає фаза перерозподілу в жирову тканину, що зрештою визначає тривалість ефекту [21].

Особливо слід звернути увагу на те, що деякі фармакокінетичні параметри бензодіазепінів залежать від віку:

- ✓ у пацієнтів літнього віку може підвищуватися об'єм розподілу;
  - ✓ у хворих літнього віку та дітей може бути подовжений період напіввиведення.
- Клінічні ефекти бензодіазепінів:
- швидка дія при гострій тривозі немає рівних;
  - широкий спектр терапевтичної активності;

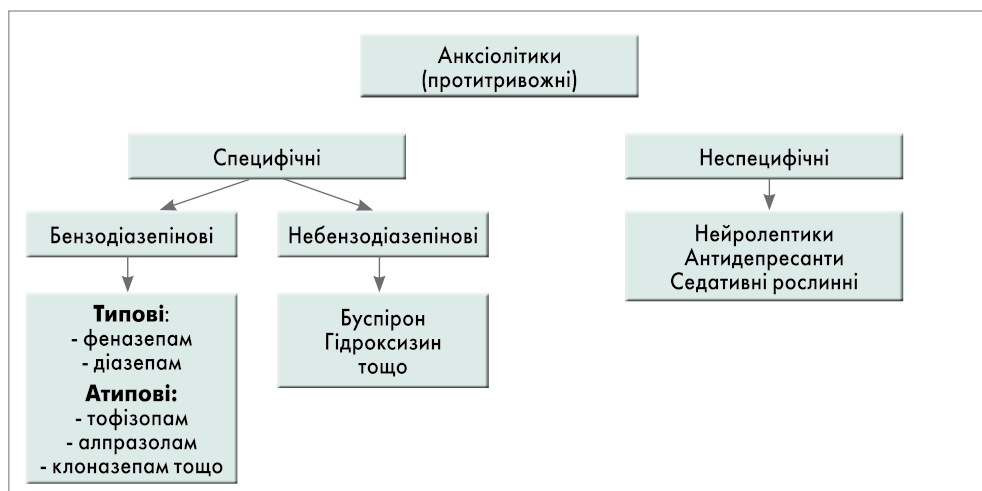


Рис. Класифікація анксиолітиків



Таблиця 2. Деякі характеристики бензодіазепінів [22]

Препарат	Початок дії	Період напіввиведення	Денна доза, мг
Феназепам	1-2 год	6-18 год	0,5-6
Хлордіазепоксид	15-30 хв	5-120 год	15-100
Тофізопам	1,5-2 год	Нетривалий	50-300
Лоразепам	15-30 хв	10-20 год	0,5-5
Оксазепам	30-60 хв	3-21 год	30-120
Нітразепам	Швидкий	Проміжний	5-10
Алпразолам	15-30 хв	6-20 год	0,25-4
Діазепам	0-15	20-120 год	2-40 per os 5-20 інтраназально 5-20 букально 5-20 вагінальні супозиторії 12,5-20 ректальні супозиторії
Гідазепам	30-60 хв	87,6 год	60-150
Медазепам	30-60 хв	20-176 год	5-30

- низька летальність у разі передозування;
- незначна небажана взаємодія з психотропними та соматотропними препаратами.

### Побічні ефекти

Встановлено, що до найпоширеніших небажаних ефектів бензодіазепінів належать: седативний; уповільнення швидкості реакції; погіршення пам'яті та психомоторних функцій [12]. Особливо слід підкреслити, що в людей літнього віку бензодіазепіни можуть спричиняти падіння, несприятливості та переломів через уповільнення часу реакції, порушення рівноваги і ходи, а також погіршення зору. Падіння частіше трапляються на тлі терапії бензодіазепінами протягом тривалого часу, препаратів тривалої дії та у високих дозах [8].

Існує величезна розбіжність між рекомендаціями, згідно з якими зазвичай надається порада щодо нетривалого застосування в найнижчих можливих дозах для лікування сильної тривоги чи безсоння, а також реальністю загальної практики, де, як відомо, значній кількості пацієнтів призначають ці препарати на довготривалій основі, у високих дозах і за менш серйозними показаннями.

Рекомендація обмежити застосування бензодіазепінів нетривалим терміном (наприклад, <2-4 тиж) значною мірою ґрунтується на питаннях толерантності та залежності [12]. Толерантність – це фізіологічна реакція, за якої для досягнення ідентичного початкового клінічного ефекту при тривалому застосуванні необхідна вища доза (порівняно із початковою). Отже, застосування понад нетривалий термін часто зумовлює ескалацію дози лише для того, щоб підтримувати той самий ефект, який був досягнутий за нижчої початкової дози [23]. Швидкість розвитку толерантності варіює у різних пацієнтів, але, безумовно, може виникнути вже через 3-4 тиж лікування. Залежність можна розглядати у фізіологічному та психологічному сенсі. Фізіологічна залежність – це переживання симптомів абстиненції за припинення прийому препарату. Симптоми варіюються від відносно незначних (головний біль, тремор або пітливість) до дуже серйозних і потенційно небезпечних для життя (судоми, психоз тощо) [12]. При психологічній залежності пацієнти все частіше потребують прийому препарату, щоб впоратися з життєвими подіями.

Серед небажаних явищ транквілізаторів реєструються такі: сухість у роті, артеріальна гіпотонія, тахікардія, мідріаз, закріп, нудота, алергічні реакції тощо [25].

У разі передозування транквілізаторами виникають рухові та психічне збудження, гнів, розлади сну, марення, судоми (особливо бенактинин, гідроксизин).

Інші негативні наслідки тривалого вживання включають погіршення якості сну, денну сонливість, зниження швидкості реакції, підвищений ризик нещасних випадків,

загострення наявної депресії або початок нової депресії. Усі ці симптоми найчастіше поступово минають протягом 6-12 міс після припинення прийому препаратів [26].

Слід звернути увагу на те, що транквілізатори не можна призначати амбулаторно людям тих професій, котрі потребують швидкої реакції.

На тлі терапії можлива парадоксальна реакція збудження, безсоння.

При передозуванні реєструються симптоми гострого отруєння.

### Запобіжні заходи

- Не рекомендується проводити монотерапію бензодіазепінами за поєднання тривоги з депресією (можливі суїцидальні спроби) через можливість розвитку парадоксальних реакцій.

- Неприпустиме вживання алкогольних напоїв.

- Не варто застосовувати водіям транспортних засобів і людям, діяльність яких пов'язана з підвищеною концентрацією уваги.

- Застосування в дітей віком <14 років допустиме лише в чітко обґрунтованих випадках; тривалість лікування має бути мінімальною.

- За прийому бензодіазепінів, наприклад діазепаму (навіть у терапевтичних дозах), можливий розвиток звикання, формування фізичної та психічної залежності.

- Відміну діазепаму необхідно проводити поступово шляхом зниження дози, щоб знизити ризик синдрому відміни та синдрому рикошету.

- Слід урахувати, що тривога чи напруження, пов'язані з повсякденним стресом, зазвичай не потребує лікування анксиолітиками.

### Анксиолітики в терапії тривожних розладів

- Забезпечують найшвидший ефект, що важливо для початку терапії.

- Класичні анксиолітики (бензодіазепіни) мають найширший потенціал (знижують активність мигдалини, ефективні за будь-якого типу тривожних розладів).

Але:

- асоційовані зі значною кількістю побічної дії (звикання, загальмованість, погіршення когнітивних функцій тощо);

- є обмеження щодо літніх осіб (кардіоваскулярні побічні ефекти, провокація когнітивних розладів і падінь);

- потребують постійного контролю та спеціалізованого спостереження (табл. 3).

Таблиця 3. Лікарські взаємодії транквілізаторів

Підсилюють дію	Зменшують дію
<ul style="list-style-type: none"> <li>• антидепресантів</li> <li>• наркотичних анагетиків</li> <li>• засобів для наркозу</li> <li>• снодійних</li> <li>• міорелаксантів</li> <li>• нейролептиків</li> <li>• алкоголю</li> <li>• серцевих глікозидів</li> <li>• протипарнісонічних препаратів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• оральних контрацептивів</li> <li>• протисудомних засобів</li> <li>• непрямої антикоагулянтів</li> <li>• протипоказана комбінація незворотними інгібіторами MAO</li> </ul>

### Передозування бензодіазепінами

Симптоматика: атаксія, втрата свідомості, гіпотензія, пригнічення дихання, гіпотермія.

Клінічний ефект агоністів бензодіазепінових рецепторів може бути заблокований антагоністом бензодіазепінових рецепторів флумазенілом, який займає рецептор, без впливу на його активність, блокуючи в такий спосіб дію агоністів, часткових / інверсних агоністів, щоб змінити їхні ефекти [12].

Початкова доза флумазенілу становить до 2 мг в/в; за рецидиву – 0,1-0,4 мг/год.

При швидкому введенні спостерігаються небажані реакції: збудження, тахікардія; за епілепсії – судоми; в бензодіазепінових наркоманів – абстиненція.

### Препарати інших хімічних груп

Група препаратів, які не мають бензодіазепінової структури (оскільки в них відсутні діазепінове кільце), називаються небензодіазепіновими препаратами.

Механізм дії небензодіазепінових транквілізаторів:

- гальмування серотонінергічної передачі в головному мозку (буспірон);

- центральна холінолітична дія (бенактинин);

- холінолітична й антигістамінна дії (гідроксизин);

- помірний транквілізуючий ефект без міорелаксуючої, протисудомної дії (здебільшого не зумовлюють синдрому відміни, виникнення залежності).

### Особливості фармакодинаміки небензодіазепінових анксиолітиків Буспірон

Селективний частковий агоніст серотонінових рецепторів підтипу 1A (5-HT 1A). Зменшує синтез і вивільнення серотоніну, активність серотонінергічних нейронів, у т. ч. у дорсальному ядрі шва. Селективна блокада пре- та постсинаптичних дофамінових рецепторів, збільшення швидкості збудження дофамінових нейронів середнього мозку [27]. На відміну від класичних анксиолітиків не має протиепілептичного, седативного, снодійного, міорелаксуючого ефектів. Не спричиняє розвитку медикаментозної залежності та синдрому відміни [22]. Показання: лікування та корекція тривожних розладів, змішаний стан тривоги та депресії, лікування резистентної депресії (поширення терапії). Ефект розвивається повільно (через 2-4 тиж). Не слід поєднувати з інгібіторами MAO через ризик виникнення гіпертонічного кризу.

### Гідроксизин

Блокує центральні H<sub>1</sub>- і M-холінорецептори, пригнічує активність субкортикальних зон. Має виражений седативний і помірний анксиолітичний ефект (ефективність схожа на таку бензодіазепінів) [28]. Стимулює когнітивні здібності, покращує увагу та пам'ять. Розслаблює гладку мускулатуру, чинить анагетичну, протиблокавальну, бронходилатувальну дію. Знижує шлункову секрецію, знімає свербіж при шкірних захворюваннях [8]. Не зумовлює залежності. Показання: неврози, алкоголізм, атопічний дерматит (зменшує зуд), премедикація (стоматологія) тощо. Протипоказання: вагітність, лактація, гостра порфірія, аденома простати.

### Етифоксин

Похідне бензоксазину, має анксиолітичну активність, меншою мірою чинить седативну дію. Вибіркове впливає на хлорні канали супрамолекулярного ГАМК-бензодіазепіно-хлор-іонофор рецепторного комплексу, інгібуючи ГАМК-ергічну передачу. Не спричиняє звикання та синдрому відміни [29].

### Темгіколурил (тетраметилтетразабіклооктандіон)

Темгіколурил діє на активність структур, які входять до лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоційні зони гіпоталамуса, а також чинить дію на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК, холін-, серотонін- та адренергічну, сприяючи їхній збалансованості й інтеграції, але не чинить периферичної адреноблокувальної дії [22]. Усуває або послаблює занепокоєння, тривогу, страх, внутрішнє емоційне напруження і дратівливість. Заспокійливий ефект не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Не знижує розумової та рухової активності, тому темгіколурил можна застосовувати протягом робочого дня або навчання. Не створює піднесеного настрою, відчуття ейфорії. Снодійного ефекту не має, але посилює дію снодійних засобів, нормалізує перебіг сну в разі його порушень [30]. Темгіколурил полегшує нікотинуву абстиненцію. Крім заспокійливої, чинить ноотропну дію. Покращує когнітивні функції, увагу та розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів (марення, патологічну емоційну активність).

### Фенібут (амінофенілмасляна кислота)

Препарат зменшує напруженість, занепокоєння, страх; покращує сон; подовжує прихований період ністагму (швидкі, ритмічні рухи очних яблук) та вкорочує тривалість і вираженість ністагму [22]. Фенібут зменшує також

прояв і симптоми астенії (фізичне, психічне безсилля, загальна слабкість), у т. ч. головний біль, відчуття важкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність (нестійкість) [31]. Фенібут підвищує розумову працездатність. Під впливом лікарського засобу покращуються увага, пам'ять, швидкість і точність реакції. У пацієнтів з астеною та емоційною лабільністю фенібут покращує самопочуття, підвищує зацікавленість й ініціативу, мотивацію діяльності, не спричиняючи непотрібного заспокійливого ефекту чи збудження.

### Етилметилгідроксипіридину сукцинат

Етилметилгідроксипіридину сукцинат належить до класу 3-оксипіридинів; є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, який має антигіпоксичну, стреспротекторну, ноотропну, протиепілептичну й анксиолітичну дію [22]. Інгібує перекисне окиснення ліпідів, підвищує активність супероксиддисмутази, а також співвідношення ліпід – білок, покращує структуру і функцію мембрани клітин. Етилметилгідроксипіридину сукцинат модулює активність мембранозв'язаних ферментів (кальційнезалежної фосфодіестерази, аденілатциклази, ацетилхолінестерази), рецепторних комплексів (бензодіазепінового, ГАМК, ацетилхолінового), що посилює їхню здатність зв'язуватися з лігандами, сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і поліпшенню синаптичної передачі. Підвищує уміст у головному мозку дофаміну, спричиняє посилення компенсаторної активації аеробного гліколізу, зниження ступеня пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії зі збільшенням умісту аденозинтрифосфату, креатинфосфату, активацію енергосинтезувальних функцій мітохондрій.

### Загальні правила фармакотерапії невротичних розладів

Під час обрання лікарського засобу слід проходити його повний курс в адекватному дозуванні та тривалості лікування.

Неадекватне дозування і нетривалий курс лікування – основні причини неефективності лікування антидепресантами в хворих із правильно встановленим діагнозом.

Слід за можливості дотримуватися простої схеми прийому препаратів (як для поліпшення прихильності терапії, так і для зниження ризику токсичних взаємодій).

Дозу препарату слід обирати так, щоб на кожній стадії вона була мінімальною та ефективною.

У пацієнтів літнього віку лікування слід розпочинати з низьких доз. Зміни дозування мають бути менш частими, оскільки для досягнення стабільної концентрації препарату потрібно більше часу.

Динамічне спостереження за хворим передбачає оцінку ефективності лікування, виявлення, корекцію побічних ефектів і клінічно значущих наслідків стресових подій, супутніх соматичних, а також психічних порушень, моніторинг лабораторних показників і за потреби зміну схеми терапії.

Отже, тривожні розлади часто зустрічаються в загальній практиці, що може зумовити значний вплив на якість життя та функціональні порушення. Найприйнятнішими методами лікування першої лінії (як легкої тривоги, так і безсоння) є консультування, когнітивно-поведінкова терапія, гігієна сну та стратегії самопомогі. Для лікування короткочасної легкої тривоги можна розглянути можливість призначення небензодіазепінових анксиолітиків. Застосування бензодіазепінів може бути розглянуто лише в дуже незначній кількості випадків, у найнижчій ефективній дозі для короткочасного полегшення (щонайбільше 2-4 тиж) сильної тривоги чи панічного розладу (зазвичай у гострій кризовій ситуації). Особливу увагу слід звернути на необхідність пояснити пацієнтові строки лікування анксиолітиками, чому необхідна обмежена тривалість лікування, а також обговорити ризики, пов'язані з їхнім застосуванням.

Список літератури знаходиться в редакції.



# Нейродегенеративні зміни при цукровому діабеті: новітній погляд і шляхи терапії

**Серед населення, яке стрімко старішає, зростає поширеність хронічних захворювань, як-от цукровий діабет (ЦД), що є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я. Очікується, що до 2030 року поширеність ЦД зросте до 643 млн людей, отже, вдвічі зросте кількість хворих на ЦД із 2011 року. Така швидка та тривожна ескалація здебільшого пов'язана із ЦД 2 типу, який є одним із найпоширеніших метаболічних захворювань у західному суспільстві й вважається епідемією XXI ст., що уражає 1 з 11 людей в Європі. Крім того, за оцінками, 318 млн дорослих мають переддіабет або порушення толерантності до глюкози, що становить популяцію з високим ризиком подальшого розвитку ЦД. На медичну допомогу за ЦД припадає ≈8-12% загальних витрат національної системи охорони здоров'я. Це пов'язано з ускладненнями ЦД, які зумовлюють інвалідність, як-от зміни периферичної (ПНС) і центральної нервової системи (ЦНС): периферична полінейропатія, діабетична ретинопатія (ДР), зниження когнітивних функцій.**

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) – поширене діабетичне ускладнення, розвивається в 50-66% пацієнтів із ЦД. ДПН характеризується прогресувальною дегенерацією периферичних нервів, що спричиняє сенсорні симптоми, в т. ч. спонтанний біль, алодинію (болісні відчуття при подразниках, які зазвичай не зумовлюють болю), гіпералгезію (підвищена чутливість до болю), слабкість та/або парестезії, оніміння. Хоча деякі пацієнти із ДПН не мають жодних симптомів, переважна більшість повідомляє про біль та/або втрату функції у дистальних ділянках, зокрема в пальцях ніг, стопах чи пальцях рук. Ранній початок ДПН характеризується гіперзбудливістю чутливих нервових волокон, що трансформуються в больові симптоми. Пізніші стадії характеризуються прогресувальною втратою нейрональних волокон. Як і нейропатичний біль іншої етіології, біль за ДПН є рефрактерним та лише частково реагує на фармакотерапію. Окрім того, ЦД тісно пов'язаний із когнітивними порушеннями та деменцією, причому в хворих спостерігається зниження ефективності декількох когнітивних функцій. ЦД (особливо 2 типу) часто вважають прискорювачем зниження когнітивних функцій. Установлено, що пацієнти із ЦД 2 типу мають удвічі вищий ризик розвитку хвороби

Альцгеймера (ХА) та судинної деменції, причому ≈30% хворих із ЦД 2 типу віком >65 років мають легкі когнітивні порушення. Завдяки тісному зв'язку та загальним механізмам між ЦД і ХА, деякі дослідники навіть запропонували використовувати термін «діабет 3 типу» для ХА.

Незважаючи на те що ЦД є метаболічним розладом, за якого ускладнення з боку ПНС і ЦНС пов'язані здебільшого з мікросудинною патологією, останніми роками стало зрозуміло, що ЦД значно впливає на функції нейронів і гліальних клітин сітківки, мозку та ПНС. Щоразу більша кількість доказів підтверджує те, що uszkodження нейронів і зміни гліальних клітин уже наявні на ранніх стадіях ДР і ДПН, а також стають більш домінуючими на пізніх стадіях у ЦНС.

Гліоз клітин Мюллера описано як одну з перших патогенетичних подій і характерну ознаку ДР, що є навіть за відсутності судинних або клінічних симптомів та зберігається протягом усього перебігу захворювання. Гліотичні клітини Мюллера вивільняють безліч проангіогенних, прозапальних і профібротичних факторів, які сприяють васкуляризації та нейродегенерації, отже, прогресуванню ДР. Гліальні клітини Мюллера продукують фактор росту ендотелію судин – основний ангіогенний фактор, що посилено

утворюється при ЦД, сприяє витоку крові з судин і запаленню.

Безперервний гіперглікемічний шок у разі ЦД впливає на фенотип мікроглії та її функцію в різних ділянках ЦНС (зоровий нерв, сітківка, головний і спинний мозок), посилюючи вивільнення мікроглією прозапальних медіаторів і підтримуючи хронічне запалення, отже, нейродегенерацію. ЦД спочатку не вважався нейродегенеративним захворюванням, але він має багато спільних ознак ЦНС із ХА; зміни мієліну не є винятком.

Втрата мієлінових оболонок була детально описана як у ЦНС, так і в ПНС при ЦД в ≈1960-х роках, при цьому в пацієнтів із ЦД за МРТ спостерігається гіперінтенсивність білої речовини. Уже в 1980-х роках встановлено, що весь мозок (особливо мієлін головного мозку) зазнає надмірного глікозилювання за ЦД, що може сприяти функціональним аномаліям мієлінових нейронів. Наразі встановлено, що зміни мієліну наявні на ранніх стадіях, до нейродегенерації (як у ПНС, так і на пізніших стадіях діабету в ЦНС).

Втрата мієліну зазвичай швидко відновлюється через ремієлінізацію – регенеративний процес, за допомогою якого клітини-попередники олігодендроцитів реагують на uszkodження мієліну, диференціюючись у мієлінізувальні олігодендроцити та відновлюючи мієлін навколо оголених аксонів ЦНС. Однак діабетичні моделі демонструють порушення олігодендрогенезу, загострення симптомів і uszkodження нейронів. ЦД 2 типу підвищує ризик розвитку інсульту в 4 рази через збільшення втрати нейронної тканини, uszkodження білої речовини й обмеження олігодендрогенезу.

Ушкодження нейронів при ДПН пов'язано також зі змінами клітин Шванна, що зумовлює накопичення нейротоксичних і прозапальних факторів, сприяючи ендотеліальній дисфункції, дегенерації аксонів, uszkodженню нейронів.

Результати декількох досліджень продемонстрували, що діабет впливає на здатність клітин Шванна продукувати нейротрофічні фактори, обмежуючи їхню здатність підтримувати ріст аксонів, отже, сприяючи розвитку та прогресуванню ДПН.

За високого рівня глюкози й окислювального стресу при ЦД клітини Шванна експресують підвищені рівні ядерного фактора κβ,

Toll-подібних рецепторів і прозапальних цитокінів, хемокінів. Ці запальні цитокіни здатні сприяти активації та залученню до тканин інших імунних клітин, як-от макрофаги і CD8<sup>+</sup> Т-клітини, які, своєю чергою, можуть зумовлювати цитотоксичність шляхом активації апоптозу, посилюючи uszkodження.

Витончення мієліну, наявність ділянок демієлінізації та ремієлінізації у ПНС свідчать про те, що демієлінізація є патологічною ознакою ДПН і може бути спричинена деградацією мієліну, опосередкованою клітинами Шванна. Альтернативний або додатковий механізм, який може сприяти демієлінізації ПНС у ДПН, включає утворення кінцевих продуктів глікації (КПГ). Мієлін ПНС, модифікований КПГ, є сприйнятливим до фагоцитозу, опосередкованого макрофагами, отже, сприяє демієлінізації.

При ДПН поширена вегетативна дисфункція, пов'язана зі зміненою іннервацією, що впливає на декілька важливих функцій. ДПН характеризується прогресувальною дегенерацією периферичних нервів від дистального до проксимального відділу, причому спочатку уражаються немієлінізовані нервові волокна малого калібру, згодом – великі мієлінізовані волокна.

ЦД може зумовити різноманітні ускладнення, що уражають багато органів; шлунково-кишковий тракт (ШКТ) не є винятком. Пацієнти із ЦД часто страждають на порушення моторики ШКТ, що супроводжується нудотою, блюванням, здуттям живота та закрепом. За результатами останніх досліджень підкреслено потенційну роль ентеральних гліальних клітин (ЕГК) у патофізіології ШКТ, асоційованої з ЦД. Вегетативна нейропатія, спричинена ЦД, пов'язана з кількісними та морфологічними змінами в ентеральних нейронах у різних відділах ШКТ. ЕГК у разі ЦД можуть сприяти зниженню експресії нейротрофічних факторів, відповідальних за підтримку нейронів, сприяючи в такий спосіб розвитку захворювання.

**Отже, розуміння механізмів патогенезу неврологічного прогресування ЦД відкриває нові шляхи для розробки терапевтичних підходів, спрямованих на запобігання нейродегенерації у ЦНС і ПНС. Обмеження нейродегенерації стримуватиме ДР, ДПН і прогресування когнітивних розладів, зменшуючи в такий спосіб основний тягар для здоров'я та економіки, пов'язані з ЦД.**

За матеріалами: Llorián-Salvador M., Cabeza-Fernández S., Gomez-Sanchez J.A., de la Fuente A.G. Glial cell alterations in diabetes-induced neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2024 Jan 18; 81 (1): 47. doi: 10.1007/s00018-023-05024-y.

Підготувала **Олена Костюк**

## ДОВІДКА «ЗУ»

Новітні терапевтичні стратегії можуть бути ефективними для запобігання та зупинки розвитку пов'язаної із ЦД нейродегенерації. Препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте являє собою поєднання нуклеотидів (динатрію цитидин-5'-монофосфат – ЦМФ, тринатрію уридин-5'-трифосфат – УТФ, уридину-5'-дифосфату динатрієвої солі – УДФ, уридину-5-монофосфату динатрієвої солі – УМФ) і рекомендований для лікування нейропатії. УТФ сприяє активації сигнальних шляхів поділу та диференціюванню гліальних клітин, стимулюванню швидкого утворення мієліну. ЦМФ, УМФ, УДФ забезпечують синтез нейрональних компонентів і модуляцію факторів росту.

Декілька доклінічних досліджень продемонстрували ефект комбінації ЦМФ та УТФ у регенерації мієлінової оболонки і нервових клітин. Дослідження D. Muller (2011) оцінювало ефективність Нуклео Ц.М.Ф. Форте за допомогою нейропатичної шкали неіездатності (NeuropathyDisability Scale, NDS), швидкості провідності болу за ДПН. Було продемонстровано значне поліпшення симптомів вегетативної дисфункції – з 35,3 до 17,6% (p=0, 01). Така позитивна динаміка симптомів підтверджує регрес вегетативних серцево-судинних і шлунково-кишкових розладів, що фахівці можуть спостерігати клінічно. Також спостерігалось значне збільшення швидкості сенсорної провідності в серединному нерві правої верхньої кінцівки та судинному нерві лівої нижньої кінцівки під час проведення електро-нейромиографічних тестів. Не спостерігалось жодних побічних ефектів (Seck L.B., 2017).

Отже, комбінація ЦМФ та УТФ ефективна при лікуванні ДПН; застосування Нуклео Ц.М.Ф. Форте може бути рекомендовано пацієнтам із ЦД і нейропатією.

# Нуклео ЦМФ ФОРТЕ

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

Р.П. № UA/3396/02/0

Р.П. № UA/3396/01/01

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

ferrer

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики





# КІСТОЧКИ ТРЕБА НЕ ПЕРЕМІВАТИ, А ЗМІЦНЮВАТИ!

## КАЛЬЦІЙ-Д<sub>3</sub> НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

**1 ТАБЛЕТКА  
НА ДОБУ** 

- Допомогає усунути дефіцит кальцію та вітаміну D<sup>2</sup>
- Знижує ризик переломів<sup>3</sup>
- Покращує дотримання призначеної терапії<sup>4\*</sup>

перші жувальні таблетки<sup>1</sup>  
зі смаком лимону, які містять

**1000 мг кальцію + 800 МО вітаміну D<sub>3</sub>**



\*Приймання ЛЗ 1 таблетка 1 раз на добу. \*\*Патенти України №№ 85717, 86816, 93502 та 95093. 1. Перші жувальні таблетки, що містять 1000 мг кальцію + 800 МО вітаміну D<sub>3</sub>: Довідка №239 від 03 липня 2023, Phamxplorer 2006-травень 2023 в Україні.. 2. Адаптовано з інструкції з медичного застосування лікарського засобу Кальцій-Д<sub>3</sub> Нікомед Остеофорте. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт D 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **КАЛЬЦІЙ-Д<sub>3</sub> НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ** (Р.П. № UA/12922/01/01 від 16.08.2018). **Діючі речовини:** 1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>) – 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мг. **Форма випуску:** таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ A12A X. **Показання:** профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у дорослих пацієнтів з виявленим ризиком. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціємією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за даними). З боку імунної системи: невідомо – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. З боку обміну речовин: нечасто – гіперкальціємія, гіперкальціурія. Дуже рідко – молочно-лужний синдром (часті позиви до сечовипускання, постійний головний біль, постійна відсутність апетиту, нудота або блювота, нетипова втома або слабкість, гіперкальціємія, алкалоз, ниркова недостатність) спостерігається тільки при передозуванні. З боку травної системи: рідко – запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін D<sub>3</sub> збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричинене дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вмивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом таблеток кальцію по 1000 мг та вітаміну D у дозі 800 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D з і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатаз. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Уповноважений представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. www.acino.ua

 **acino**



# Уролітіаз на тлі кальцієвих добавок: не більш ніж застарілий міф

Кальцій є одним із найважливіших елементів в організмі людини, оскільки підтримує належний стан кісток і зубів, зменшує ризик остеопорозу, а також знижує імовірність розвитку серцево-судинних хвороб і ожиріння (Institute of Medicine, 2011; Zhang F. et al., 2019; Teegarden D., 2003). Значна кількість людей потребує кальцієвих добавок, але водночас боїться каменеутворення. Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поширена в наш час захворювання; більшість каменів становлять кальцій-оксалатні (Wei L. et al., 2022).

До початку 1990-х рр. вважали, що для профілактики утворення кальцієвих каменів і рецидивів СКХ необхідно обмежити споживання кальцію. Припускалося, що вживання значної кількості молока та молочних продуктів харчування збільшує екскрецію кальцію із сечею (Ticinesi A. et al., 2022). Однак у 1993 р. опубліковано результати проспективного дослідження за участю 45 619 чоловіків без анамнезу СКХ, яке продемонструвало зворотний зв'язок між споживанням кальцію та імовірністю розвитку симптоматичної СКХ (Curhan G.C. et al., 1993).

## Вищий рівень вживання кальцію = менша імовірність каменеутворення

Подальші дослідження також довели, що високий рівень вживання кальцію (>500 мг/добу) із продуктами харчування або біодобавками асоціювався з меншою імовірністю каменеутворення та нижчою захворюваністю на симптоматичну СКХ (Taylor E.N., Curhan G.C., 2008; Heaney R.P. et al., 2008; Curhan G.C., 1993). Так, проспективний аналіз даних і 8-річне спостереження за 96 245 учасниками дослідження Nurses' Health Study II виявили, що вищий рівень вживання кальцію із продуктами харчування асоціювався з достовірно нижчою імовірністю утворення каменів у нирках (p=0,007). Відносний ризик розвитку СКХ у 20% жінок із найвищим рівнем вживання кальцію становив 0,73 ризику 20% жінок із найнижчим рівнем. Прийом кальцієвих добавок також не асоціювався з ризиком каменеутворення (Curhan G.C. et al., 2004).

## При високому рівні вживання кальцію імовірність уролітіазу є на 51% меншою, ніж при низькому

У рандомізованому контрольованому дослідженні L. Borghi та співавт. (2002) чоловіків із гіперкальціурією розподілили на групи дієти з низьким умістом кальцію (400 мг/добу) і оксалатів, а також дієти з високим умістом кальцію (1200 мг) й обмеження оксалатів, білків, солі. Через 5 років спостереження в групі високого рівня вживання кальцію спостерігалася на 51% менша частота каменеутворення, ніж у групі низького рівня.

## Механізм сприятливого впливу кальцієвих добавок

Імовірно, цей сприятливий ефект хоча б частково пов'язаний з тим, що надлишок кальцію зв'язує надлишок оксалатів у кишечнику, а це зумовлює зниження абсорбції та екскреції цих солей із сечею (von Unruh G.E. et al., 2004; Zarembski P.M., Hodgkinson A., 1969; Lemann J. et al., 1996). Спричинене вживанням кальцієвих добавок зниження вмісту оксалатів у сечі здатне компенсувати вплив гіперкальціурії на утворення кальцієво-оксалатних каменів (Candelas G. et al., 2012), а також, навпаки, надмірне обмеження надходження кальцію збільшує ризик каменеутворення в нирках, тому пацієнтам із кальцієво-оксалатним літіазом рекомендована дієта з високим умістом кальцію (Sorensen M.D. et al., 2014; Curhan G.C., 1977). Відповідно до сучасних поглядів особам, схильним до уролітіазу, необхідно збільшити вживання рідини (особливо при фізичних навантаженнях і роботі в умовах високої температури довкілля), уникати куріння, обмежити вживання оксалатів, натрію, тваринних білків, підтримувати належний індекс маси тіла, збільшити вживання овочів, цитрусових, клітковини, а також уникати дієт із низьким умістом кальцію (Bargagli M. et al., 2021; Peerapen P., Thongboonkerd V., 2023). Баланс між споживанням

кальцію та оксалатів є важливішим за кількість окремих нутрієнтів, оскільки від нього залежить, чи виходитимуть оксалати в сечу зі збільшенням ризику СКХ (рис.) (Ticinesi A. et al., 2022).

## Імовірність уролітіазу на тлі прийому кальцієвих добавок становить 0,75 випадку на 1000 пацієнто-років

Метааналіз G. Candelas і співавт. (2012) містив 8 рандомізованих контрольованих досліджень та 2 когортні дослідження за участю >8 тис. пацієнтів з остеопорозом. Щоденна доза кальцію в проаналізованих випробуваннях варіювала від 120 до 1500 мг, а тривалість лікування – від 3 днів до 3 років. В осаді сечі спостерігалися зміни (в т. ч. збільшення вмісту кальцію), але вони не мали жодного клінічного значення. В понад половині залучених до аналізу досліджень випадків нефролітіазу не спостерігалася. Загалом імовірність розвитку нефро- чи уролітіазу, асоційованого з добавками кальцію, становила 0,75 випадку на 1000 пацієнто-років (95% довірчий інтервал 0,41-1,40). Автори дійшли висновку, що добавки кальцію не збільшують ризику нефролітіазу чи ниркової кольки в осіб з остеопорозом. Узагальнювальний аналіз публікацій у базах даних Medline, Embase, Scopus від їхнього заснування до вересня 2015 р., який включав когортні дослідження, огляди й метааналізи, також підсумував, що добавки кальцію, в т. ч. у поєднанні з антиостеопоротичним лікуванням, не спричиняють схильності до каменеутворення в жінок з остеопорозом (Kozuyakis D. et al., 2017).

## Профілактика СКХ полягає не в зниженні споживання кальцію

Аналогічні результати отримав і аналіз даних 9738 учасників масштабного дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) за 2015-2018 рр. (Wei L. et al., 2022). Застосування методу мультиваріантної логістичної регресії дозволило встановити, що ні високий уміст кальцію в їжі, ні застосування кальцієвих добавок не асоціювалося з розвитком каменів у нирках. Автори зауважили, що в довгостроковій перспективі контроль ниркового каменеутворення за рахунок зменшення вмісту кальцію неможливий, оскільки розвиток СКХ має складний поліетіологічний характер, наприклад, залежить від складу мікробіому кишечника, концентрації вітаміну D у сироватці крові, частоти вживання чаю і кави тощо. Як профілактичний захід замість зниження споживання кальцію пропонується пити значну кількість води, аби сприяти екскреції оксалатів із сечею, а також дотримуватися здорової збалансованої дієти (Mitra P. et al., 2018; Peerapen P., Thongboonkerd V., 2023). СКХ усе частіше визнають системним захворюванням, патофізіологічні основи якого стосуються не лише сечовидільних шляхів, а й залежать від ендокринологічних, метаболічних та інтегративних факторів, які взаємодіють з генетичними особливостями, впливом довкілля (Gambro G. et al., 2016).

## Найнижчою імовірністю каменеутворення є при споживанні 1200 мг кальцію на добу

Цікавими є результати випробування A. Chewcharat і співавт. (2022) із залученням 411 осіб із симптоматичною СКХ та щонайменше одним епізодом ниркової кольки; за ними спостерігали протягом 4,1 року. В учасників дослідження за допомогою електронного опитувальника оцінювали початкове споживання

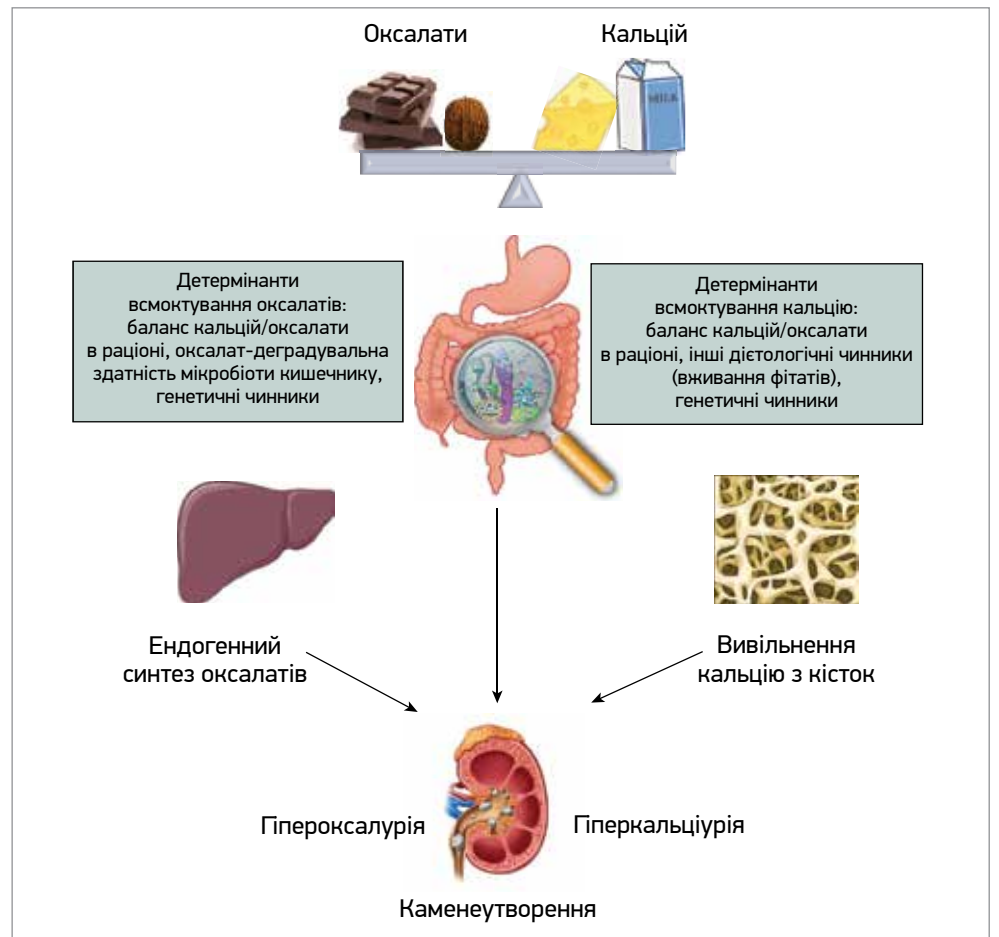


Рис. Баланс кальцію та оксалатів як вагомий чинник каменеутворення

низки нутрієнтів, зокрема кальцію. Групу порівняння склали 384 особи без анамнезу СКХ. Після стандартизації за багатьма показниками в пацієнтах із СКХ початковий рівень вживання кальцію виявився єдиним дієтологічним чинником, який зворотно асоціювався з ризиком рецидиву СКХ. Щоденне споживання кальцію на рівні 1200 мг/добу асоціювалося з найнижчою імовірністю каменеутворення.

## Необхідне споживання кальцію: рекомендації урологічних товариств

Показник 1000-1200 мг кальцію/добу відповідає рекомендаціям провідних світових товариств (Європейська асоціація урологів, 2022; Канадська асоціація урологів, 2022; Азіатська урологічна асоціація, 2019; Австралійська асоціація урологів, 2014). Водночас у вищезазначених рекомендаціях надано пораду обмежити вживання оксалатів, які в значній кількості містяться в шпинаті, соєвих продуктах, горіхах (зокрема, мигдалі), картоплі, буряках, малині, фініках, а також забезпечити належний рівень вживання рідини (Peerapen P., Thongboonkerd V., 2023). Додатково в рекомендаціях Європейської асоціації урологів стверджується, що в разі кишкової гіперкальціурії кальцієві добавки (до 2000 мг/добу залежно від рівня екскреції оксалатних солей) необхідні для того, щоб зв'язати надлишок оксалатів (EAU, 2023).

## Нюанси вживання кальцієвих добавок

Автори матеріалів щодо зв'язку рівня кальцію з уролітіазом одноставно зауважують, що кальцієві добавки слід приймати відповідно до інструкції та рекомендацій лікаря без перевищення дози (Modaragame A., 2023; Sorensen M.D., 2014). Існують і деякі важливі нюанси: так, прийом кальцію карбонату разом з їжею знижує оксалурію (Domrongkitchairorn S. et al., 2004), протидіючи в такий спосіб оксалатному каменеутворенню. Взагалі карбонатна сіль кальцію привертає увагу клініцистів як сполука з найвищим умістом елементарного кальцію (табл. 1).

## Вибір оптимального препарату кальцію

Під час обрання оптимального препарату кальцію необхідно враховувати фактори з боку пацієнта (застосування інгібіторів протонної помпи, наявність ахлоргідрії), а також фактори з боку препарату (його біодоступність, кількість таблеток, необхідну для досягнення рекомендованої добової дози, розмір таблетки, вид кальцієвої солі, вартість). Кальцію карбонат має низку переваг: містить найбільшу кількість елементарного кальцію в 1 г, добре всмоктується і легко переноситься (особливо при вживанні разом з їжею). Ця сіль є також препаратом вибору в пацієнтів із гіперфосфатемією внаслідок хронічної ниркової недостатності, оскільки має високу фосфат-знижувальну потужність. Наведені переваги, а також невисока вартість роблять кальцію карбонат найвживанішою формою кальцієвих добавок (Trailokya A. et al., 2016).

Загалом у новітніх публікаціях щодо цього питання стверджується, що (як і в будь-якій ситуації) клініцисту слід зважувати індивідуальні користь та ризик застосування кальцієвих добавок, періодично проводячи переоцінку цих показників. Результати досліджень, які свідчать про підвищену імовірність СКХ на тлі вживання кальцію, необхідно трактувати з обережністю, оскільки нерідко їхні учасники вже мають анамнез уролітіазу, отже, вони є схильнішими до повторного каменеутворення (Messa P. et al., 2023).

P. Messa та співавт. (2023) пропонують відмовлятися від кальцієвих добавок лише тоді, коли показання до їхнього застосування є недостатньо вагомими, а в разі наявності дійсної потреби в препаратах кальцію радять оцінювати ризик уролітіазу і діяти відповідно до ризику (табл. 2).

## Висновки

- У профілактиці СКХ вагоме значення має не ризиктивна дієта з обмеженням кальцію, а підтримання здорового способу життя загалом, а саме: належний питний режим, відмова від куріння, зменшення частки тваринного білка, збільшення – овочів і клітковини в дієті.
- За неможливості досягти рекомендованого споживання кальцію шляхом змін харчування доцільно призначити кальцієві добавки, зокрема карбонат кальцію – лідер за вмістом елементарного кальцію в 1 г солі.
- Встановлено, що за вживання кальцію в дозі <850 мг/добу ризик розвитку СКХ достовірно зростає (Hall W.D. et al., 2001; Curhan G.C. et al., 1993). Натомість при прийомі кальцію 1500-2500 мг/добу ризику виникнення СКХ не виявлено (NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake, 1994).

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-CALC-PUB-012024-095

Сіль (1 г)	Вміст елементарного кальцію (мг)
Кальцію карбонат	400
Кальцію хлорид	273
Кальцію цитрат малат	211
Кальцію глюконат	93
Кальцію глюбіонат	66

	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
Характеристики пацієнтів	Відсутність СКХ або особистого анамнезу СКХ Відсутність сімейного анамнезу СКХ Відсутність баріатричних хірургічних втручань	Відсутність СКХ або особистого анамнезу СКХ Сімейний анамнез СКХ або попередні баріатричні хірургічні втручання	СКХ або особистий анамнез СКХ Гіперкальціурія, схильність до каменеутворення
Тактика дій	Порадьте вживати багато рідини (щоб кількість сечі перевищувала 2 л/добу) Нормалізуйте споживання кальцію з їжею (до 800-1000 мг/добу)	Через 3 міс від початку лікування та 1 р/12 міс у подальшому визначайте сироватковий уміст кальцію та 25-OH-D (не має перевищувати 40 нг/мл) Пацієнтам після баріатричних хірургічних втручань додайте 1-2 г калію/магнію цитрату	Оцініть ризик рецидивів СКХ Через 3 міс від початку лікування та 1 р/12 міс у подальшому визначайте сироватковий уміст кальцію та 25-OH-D (не має перевищувати 40 нг/мл), а також екскрецію кальцію із сечею Додайте 1-2 г калію/магнію цитрату Розгляньте застосування тiazидних діуретиків



# Класична подагра та подагра з раннім початком. У чому різниця і як розпочинати терапію?

**У класичному розумінні подагра – це запальний артрит, зумовлений високим рівнем уратів у крові та їхньою кристалізацією в суглобах. Сучасніша (розширеніша) концепція розглядає подагру як системне метаболічне захворювання, пов'язане з тягарем супутньої патології, включаючи серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемію і хронічну хворобу нирок (ХХН) [1-5]. Також у сучасному розумінні патогенезу подагри виокремлюють доклінічну стадію асимптомної гіперурикемії. На цій стадії підвищений рівень сечової кислоти (СК) ще не маніфестує типовими симптомами гострого артриту, але є основою для розвитку та прогресування вищезазначених коморбідних станів, зокрема асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком [6]. Наразі не існує надійних біомаркерів або предикторів переходу асимптомної гіперурикемії у подагру; дебют захворювання та його подальший перебіг можуть мати суттєві міжіндивідуальні відмінності.**

Загалом ризик подагри зростає з віком, але в частки пацієнтів подагра розвивається в ранньому віці, тому деякі автори виокремлюють подагру з раннім початком (ПРП), під якою розуміють перший напад у віці <40 років [7]. На цю тему опубліковано ще мало даних, бракує статистики. За даними Національного дослідження здоров'я та харчування в когорті населення 2007-2016 років у США налічувалося від 600 000 до 700 000 хворих із раннім початком подагри, тоді як загальна поширеність подагри оцінюється в 9,2 млн хворих [8]. З огляду на те що пацієнти із ПРП житимуть із цим захворюванням десятиліттями, піддаючись підвищеному ризику нефропатії, серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, початковий вибір тактики ведення ПРП може чинити значний та тривалий вплив на здоров'я пацієнтів.

У нещодавно опублікованому систематичному огляді літератури від Amatusci та співавт. [9] висвітлено деякі особливості клінічного перебігу ПРП, профілю супутньої патології та питання оптимізації лікування таких пацієнтів. Із 283 виявлених публікацій за пошуковим запитом «ранній початок подагри» до цього огляду увійшли 17 досліджень. Перше, що було встановлено, – це відсутність єдиного визначення ПРП. У 7 дослідженнях ПРП була визначена як встановлений діагноз подагри чи перша гостра маніфестація подагри у віці <40 років. У решті досліджень раннім вважали початок захворювання у віці <30 років [9].

## ПРП: тяжкий перебіг, гірша відповідь на лікування

В 11 випробуваннях, включених до огляду, порівнювали групи хворих на ПРП і подагру із класичним початком. Дослідження проводилися в когортах із Франції, Китаю, Кореї, Тайваню та США. Середній вік за первинного діагнозу чи першого загострення подагри коливався від 23,5-32,8 року в пацієнтів із ПРП, до 47,8-61,0 року – в хворих із класичним початком захворювання. Частка пацієнтів чоловічої статі була високою як у когортах ПРП (96,7-100%), так і в когортах класичної подагри (71,0-97,3%), але вищою серед хворих із ПРП [9].

Звертає на себе увагу те, що поширеність супутніх захворювань виявилася меншою в пацієнтів із ПРП, ніж у хворих із класичною подагрою. Наприклад, аналіз страхових випадків пацієнтів із подагрою в США виявив нижчу поширеність у когортах ПРП артеріальної гіпертензії (34 проти 77%), серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу (13 проти 39%) та ХХН (5 проти 20%) [10]. Схожі результати отримано в дослідженнях із Китаю та Франції. Рівень ожиріння, навпаки, виявився вищим у пацієнтів із ПРП, ніж

у хворих із класичним початком подагри; виняток становило 1 випробування у Франції, де це співвідношення було однаковим [11]. Середній індекс маси тіла (ІМТ) був схожим між популяціями ПРП і звичайною подагрою, за винятком даних із США, де ІМТ виявився вищим у хворих на класичну подагру.

У 8 із 9 ретроспективних досліджень медичних даних автори повідомили про тяжчий перебіг ПРП порівняно з подагрою із класичним початком. У когортах пацієнтів із ПРП і класичною подагрою були схожими тривалість захворювання (6,9 проти 6,5 року відповідно) та частка хворих із тофусами (29,9 проти 30,5%) [9]. Однак рівень СК на момент встановлення діагнозу був вищим у пацієнтів із ПРП (за даними 8 із 9 досліджень). Однак найважливішим було те, що пацієнти із ПРП рідше досягали цільового рівня СК у результаті ура-тозніжувальної терапії (УЗТ): 39,1 проти 50,3%. У когорті з Франції пацієнти із ПРП потребували вищої дози фебуксостату для досягнення цільового рівня СК, хоча дозування не було деталізовано [12].

У 4 із 6 досліджень, у яких повідомлялося про деталі загострення подагри, відзначався тяжчий перебіг артропатії у пацієнтів із ПРП. Зокрема, більша частка хворих мала  $\geq 2$  загострення на рік, більше пацієнтів – багатосуглобові загострення, причому схожі дані були отримані в когортах із США, Франції та Китаю [9].

Отже, систематичний огляд Amatusci та співавт. демонструє виразні та послідовні відмінності щодо перебігу й коморбідності ПРП. Хворі на ПРП мали загалом тяжче захворювання. Характерні риси ПРП включали вищу частоту загострень, багатосуглобове ураження та гіперурикемію, яка була стійкішою до пероральної УЗТ [9]. Водночас діагноз на ранній стадії відкриває перспективу для раннього початку лікування.

## Рання подагра – ранній початок УЗТ

Питання лікування ПРП практично не висвітлюється в експертних настановах. Американська колегія ревматологів (ACR) [13] не надала спеціальних рекомендацій щодо особливостей лікування ПРП. Європейський альянс ревматологічних асоціацій (EULAR) [14] і Британське товариство ревматологів (BSR) [15] рекомендують швидкий початок УЗТ у пацієнтів із первинним діагнозом подагри у віці >40 років. Згідно з рекомендаціями EULAR та ACR, УЗТ показана хворим із діагностованою подагрою за наявності щонайменше 2 нападів гострого артриту на рік, тофусів, хронічної подагричної артропатії, нефролітазу, коморбідних станів, здатних ускладнити лікування подагри (серцево-судинні захворювання, ХХН тощо).

Деякі висновки щодо УЗТ при ранній подагрі зроблені в огляді Amatusci та співавт. Хворі з ПРП порівняно з пацієнтами із класичним початком подагри мали стабільно менше кардіометаболічної та ниркової супутньої патології – гіпертензії, діабету, ішемічної хвороби серця і ХХН. Цей факт автори розцінюють як потенційне «вікно терапевтичних можливостей» для послаблення кардіометаболічних ризиків шляхом раннього початку УЗТ і ретельного контролю урикемії [9]. Відомо, що кардіометаболічні розлади мають запальний компонент у патогенезі, а напади подагри піддають пацієнтів ризику подальших серцево-судинних подій, а також те, що об'єм уратних відкладень корелює із серцево-судинним ризиком і загальною смертністю [16]. УЗТ зумовлює покращення функції артеріального ендотелію, а також знижує рівень системного запалення, наявне в хворих на подагру навіть у періоди між загостреннями [17], тому ранній початок УЗТ може бути корисним як із погляду контролю загострень подагри, так і для профілактики майбутніх ускладнень з боку серцево-судинної системи та нирок. Із цих міркувань можна дійти ще одного висновку: для проведення УЗТ доцільно обирати оптимальний інгібітор ксантиноксидази.

## Чому фебуксостат оптимальний?

Хоча алопуринол залишається найчастіше застосовуваним інгібітором ксантиноксидази, не всім пацієнтам він підходить через побічні реакції з боку шкіри та доволі складний процес титрування для досягнення цільового рівня СК. На відміну від алопуринолу фебуксостат не є пуриновим аналогом. Із цим пов'язана вища можливість його призначення навіть пацієнтам із відомою гіперчутливістю до алопуринолу. Алопуринол гальмує не лише ксантиноксидазу, а й деякі інші ензими, що беруть участь у метаболізмі пуринів, тоді як фебуксостат діє винятково на ксантиноксидазу. Простота титрування дози фебуксостату спричиняє швидше досягнення цільового рівня СК і кращу прихильність пацієнтів до лікування [18]. У більшій частці хворих стандартної дози препарату 80 мг/добу достатньо для досягнення та підтримання цільового сироваткового рівня СК <360 мкмоль/л (або <6,0 мг/дл) [19]. У деяких випадках може знадобитися підвищена доза 120 мг/добу.

За результатами рандомізованого подвійного сліпого 52-тижневого багаточетрового дослідження за участю 760 пацієнтів із тофусною подагрою встановлено, що фебуксостат у дозі 80 або 120 мг/добу є ефективнішим за алопуринол у стандартній дозі 300 мг/добу, а також дозволяє досягти цільового рівня

СК у значно більшій частці пацієнтів: 53% на дозі 80 мг і 62% на дозі 120 мг проти 21% в групі алопуринолу. До 52-го тиж середнє зменшення площі тофусів становило 83% у пацієнтів, які приймали 80 мг фебуксостату, 66% – у тих, хто отримував 120 мг фебуксостату та 50% у групі алопуринолу [20].

Для оцінки порівняльної ефективності фебуксостату й алопуринолу щодо зниження рівня уратів у сироватці крові було проведено ретроспективне дослідження в умовах реальної медичної практики в США [21]. Як матеріал використовувалися медичні та фармацевтичні записи і лабораторні дані за 2009-2012 роки, отримані від великої комерційної страхової програми й програми Medicare Advantage. Вибірка дослідження включала 2015 пацієнтів, які приймали фебуксостат, а також 14025 хворих, котрі приймали алопуринол. У результаті більша частка тих, хто вживав фебуксостат, досягла цільових показників СК <6,0 мг/дл (56,9 проти 44,8%;  $p < 0,001$ ) і <5,0 мг/дл (35,5 проти 19,2%;  $p < 0,001$ ). Час досягнення цільових показників був меншим у хворих, котрі застосовували фебуксостат, порівняно з тими, хто використовував алопуринол: 346 проти 397 днів для СК <6,0 мг/дл ( $p < 0,001$ ) і 431 проти 478 днів для СК <5,0 мг/дл ( $p < 0,001$ ). Автори дійшли висновку, що фебуксостат виявився ефективнішим за алопуринол у зниженні рівня СК у пацієнтів із подагрою [21].

У 2023 році опубліковано метааналіз, у якому оцінювали ефективність і безпеку різних доз фебуксостату порівняно з алопуринолом при лікуванні гіперурикемії [22]. У базах даних Cochrane Library, Embase, PubMed, Web of Science та ClinicalTrials.gov проведено пошук відповідних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Загалом до метааналізу включили 11 РКД. Результати метааналізу показали, що відсоток пацієнтів, які досягли рівня СК у сироватці крові  $\leq 6,0$  мг/дл, був вищим серед пацієнтів, які приймали фебуксостат у дозі 80 мг/день, ніж серед хворих, котрі застосовували алопуринол у дозах 200-300 мг/день: відношення ризиків (ВР) склало 1,79; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,55 до 2,08 ( $p < 0,00001$ ). Водночас не було відзначено суттєвої різниці в частоті основних побічних реакцій між фебуксостатом та алопуринолом: ВР 1,06; 95% ДІ 0,79-1,42 ( $p = 0,70$ ). Частота несприятливих серцево-судинних подій також суттєво не відрізнялася між фебуксостатом та алопуринолом: ВР 1,79; 95% ДІ 0,74-4,32 ( $p = 0,20$ ).

Додаткова перевага фебуксостату – збереження ефективності при зниженій функції нирок. Результати деяких досліджень навіть дозволяють говорити про потенційний нефропротекторний ефект фебуксостату.

Schumacher і співавт. [23] опублікували дані РКД, які свідчили про недостатню ефективність алопуринолу в пацієнтів навіть з помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Досягнення цільового рівня СК у таких хворих є малоюмовірним, проте стандартні дози фебуксостату були ефективними також і за зниження ШКФ.

Надалі в низці випробувань показано нефропротекторну дію фебуксостату, що виводить його в ранг препарату вибору за поєднання подагри із ХХН.



До дослідження Y. Tsuruta та співавт. [24] було включено 84 пацієнтів із гіперурикемією та ХХН 3b-5 стадії, які вже отримували УЗТ у вигляді алопуринолу в різних дозах. 57 хворих перевели на фебуксостат, а решта продовжила приймати алопуринол. У пацієнтів, переведених на фебуксостат, середній рівень сироваткової СК через 12 міс спостереження знизився із  $6,1 \pm 1,0$  до  $5,7 \pm 1,2$  мг/дл ( $p < 0,05$ ), а в групі алопуринолу збільшився із  $6,2 \pm 1,1$  до  $6,6 \pm 1,1$  мг/дл ( $p < 0,05$ ). Під час порівняння ШКФ у динаміці виявилось, що в групі алопуринолу вона знизилася на 24,6%, тоді як у тих, хто приймав фебуксостат, практично не змінилася. Водночас перехід з алопуринолу на фебуксостат пов'язувався з достовірним збільшенням середнього значення ШКФ, що дозволило зробити висновок про уповільнення прогресії ХХН унаслідок терапії фебуксостатом.

Застосування фебуксостату допустиме і за термінальної стадії ХХН. Референтна інструкція зазначає, що в пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв) ефективність та безпеку застосування лікарського засобу вивчено недостатньо [28]. Водночас можливість досягнення цільового рівня СК за прийому фебуксостату в пацієнтів із подагрою не залежить від функції нирок. Навіть при ХХН 4 стадії (ШКФ у межах  $15-29$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup>) 80% пацієнтів досягли контролю урикемії [24]. Проведений аналіз зміни ШКФ у пацієнтів із подагрою з максимально зниженою функцією нирок на тлі прийому фебуксостату показав, що відзначалася тенденція до підвищення ШКФ:  $26,5 \pm 2,6$  проти  $27,3 \pm 4,9$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> через 26 тиж терапії, хоча різниця не набула статистичної значущості ( $p = 0,42$ ) [25]. Натомість у пацієнтів із нормальною функцією нирок рівень ШКФ статистично значуще підвищився зі  $101,3 \pm 18,03$  до  $102,8 \pm 28,6$  мл/хв/ $1,73$  м<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ). Ймовірно, якнайраніше призначення УЗТ фебуксостатом надає більшого нефропротекторного ефекту.

В іншій схожій роботі 26-тижневий курс терапії фебуксостатом, призначений 80 пацієнтам із подагрою, крім стійкого зниження рівня СК сироватки (у 75% до кінця спостереження він був нижчим за цільовий), показав достовірне збільшення ШКФ із  $74,1 \pm 21$  до  $77,6 \pm 20,9$  мл/хв [26]. Важливо, що в цих дослідженнях майже всі пацієнти продовжували приймати низькі дози нестероїдних протизапальних препаратів або колхіцину для полегшення симптомів подагричного артриту, тому не можна пояснити факт поліпшення ниркової функції їх відміною.

Отже, фебуксостат – оптимальний препарат для лікування хворих на подагру та гіперурикемію при коморбідній ХХН (із погляду як впливу на рівень СК, так і можливості уповільнити прогресування ниркової недостатності).

### Рекомендації NICE: фебуксостат – перша лінія УЗТ

У 2022 році Національний інститут здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE) оновив настанови з ведення пацієнтів із подагрою

Оновлені рекомендації NICE містять низку важливих відмінностей порівняно з відповідними настановами ACR і EULAR. Зокрема, спеціалісти ACR і EULAR вважають, що алопуринол залишається достатньо ефективним, безпечним і доступним препаратом для більшості пацієнтів, а фебуксостат рекомендують призначати як УЗТ другої лінії, наприклад, за поганої переносимості алопуринолу чи недостатньому контролю рівня СК.

Проте з огляду на простіше дозування фебуксостату і те, що обидві схвалені дози фебуксостату 80 і 120 мг/день є ефективнішими за алопуринол у дозі 300 мг/день, спеціалістами NICE вперше рекомендовано призначати фебуксостат як першу лінію УЗТ. На думку експертів, це більше заохочуватиме хворих до лікування, а також підвищить частку пацієнтів, які досягнуть цільового рівня СК сироватки.

Крім того, аналіз витрат при застосуванні алопуринолу та фебуксостату впродовж 1-го року терапії за стратегією «лікування до цілі» продемонстрував відсутність значущих відмінностей у вартості між зазначеними препаратами.

Експерти NICE наголошують на необхідності ухвалювати рішення щодо вибору лікування спільно з пацієнтом з огляду на те що:

- при застосуванні фебуксостату як засобу першої лінії терапії зменшується частота загострень подагри порівняно з алопуринолом, а також ефективніше знижуються сироваткові рівні СК;

- лікування фебуксостатом простіше, ніж алопуринолом, адже є лише 2 рекомендовані дози фебуксостату (80 і 120 мг) для прийому 1 р/добу;

- цільовий рівень СК у сироватці крові частіше досягається в разі застосування фебуксостату як засобу першої лінії порівняно з алопуринолом;

- за умови однорічної УЗТ із використанням стратегії «лікування до цілі» різниця щодо витрат на лікування між фебуксостатом й алопуринолом є мінімальною.

Отже, в рекомендаціях NICE (2022) фебуксостат набув статусу препарату першої

лінії для проведення УЗТ. З фебуксостатом пацієнти з подагрою можуть отримати такі переваги, порівняно з алопуринолом (300 мг/день), як швидший і потужніший уратознижувальний ефект, надійніша профілактика загострень подагричного артриту, краща переносимість, нефропротекторний вплив.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Огляд підготовлено за підтримки компанії «Др. Редді'с Лаборація» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарський засіб (інформація про який також наведена в супутньому інфобліці, див.).

PD-22-01-2024-Rx2-7.1. Ч. 1

**ПОДАГРА?**  
**ПОДАГРАТ**  
фебуксостат

**ЗМЕНШЕННЯ  
ЧАСТОТИ НАПАДІВ  
ПОДАГРИ ТА  
РОЗМІРУ ТОФУСІВ<sup>1</sup>**

**В опорних клінічних дослідженнях  
тривалість застосування фебуксостату  
складала не менше 6 місяців<sup>2</sup>**

**Прийом – 1 раз на добу, незалежно  
від вживання їжі<sup>2</sup>**

1. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353(23):2450. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Подаграт (дослідження APEX, FACT і CONFIRMS). Цитується з: "Державний реєстр лікарських засобів України" МОЗУ - Інформаційний фонд режим веб-доступу, 14.01.2022: [http://www.drz.com.ua/br/iz\\_www.nid/id/33f43b898d283866c22587100048508/566e/UA18200101\\_3120.mht](http://www.drz.com.ua/br/iz_www.nid/id/33f43b898d283866c22587100048508/566e/UA18200101_3120.mht). Щодо «організації дозу» - дивіться та слідуйте інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Подаграт. Склад: 1 таблетка містить фебуксостату гемідрат еквівалентно фебуксостату 80 мг або 120 мг. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС: M04A A03. Показання. Подаграт 80 мг та 120 мг: Подаграт показаний для лікування хронічної гіперурикемії при захворюванні, що супроводжується відкладанням кристалів уратів (у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час або в анамнезі). Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. Спосіб застосування та дози. Подагра: Рекомендована доза фебуксостату становить 80 мг 1 раз на добу. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дозування до 120 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, диарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції у більшості випадків мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Термін придатності: 4 роки. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток, у блистері. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ponic Хелас Медікал енд Фармацевтикал Продактс С.А. РП ЛЗ №UA/1820/01/01, №UA/1820/01/02, Наказ МОЗУ №1327 від 02.07.2021р. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лаборація» Столишні шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03331, тел. +380444923173, PD-22-01-2024-Rx2-7.1. Ч. 2

**Dr.Reddy's**



# ASIA-синдром: нові хвороби нового світу

Нині в сучасній медицині та косметології досить часто застосовують введення ад'ювантів, здатних зумовлювати відтерміновані побічні ефекти. Сьогодні такі потенційні несприятливі реакції виокремлюють у гіпотетичний автоімунний / запальний синдром, спричинений ад'ювантами, – ASIA (Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants). Через можливий негативний вплив ад'ювантів на системному рівні таких пацієнтів часто скеровують до ревматологів. Про сучасні погляди на патогенез ASIA в межах програми науково-практичної конференції «Різдвяна зустріч професіоналів» розповіла лікар-ревматолог Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», експерт із ревматології Департаменту охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, кандидат медичних наук **Світлана Анатоліївна Трипілка**.



С.А. Трипілка

Спікерка нагадала, що ASIA вперше описано в 2011 р. Y. Shoenfeld і N. Agmon-Levin через потребу об'єднати низку захворювань, обумовлених загальним механізмом розвитку, а також спричинених різними ад'ювантами. Перші випадки ASIA стосувалися силіконових імплантатів. Із часом перелік потенційних ад'ювантів значно розширився.

Сьогодні ад'ювантами в контексті ASIA вважають гідроксид алюмінію, сквален, діоксид кремнію, поліпропіленові сітки для гриж, біоімплантати для естетичних цілей (гіалуронова кислота, метакрилат, поліакриламід), метали в імплантатах, які використовуються в ортопедичній хірургії та/або пристроях для контролю народжуваності.

Відомо, що деякі ад'юванти при введенні в організм здатні посилювати специфічну імунну реакцію, що зумовлює вищі титри антитіл, наприклад, проти специфічних патогенів.

Нині вважають, що ASIA – прояв гіперергічної реакції імунної системи людини, фенотип якої може бути наслідком складної взаємодії між генетичною схильністю, факторами навколишнього середовища, порушенням імунної регуляції.

Наразі описано досить значну кількість випадків ASIA, що надає можливість дійти певних висновків про механізми його розвитку та закономірності перебігу.

У 2023 р. B.H. Kushida-Contreras і співавт. провели ретроспективний аналіз 1027 можливих випадків ASIA, що розвинувся після ін'єкцій сторонніх матеріалів для косметичних цілей. Найчастіше такі пацієнти зверталися до відділень внутрішньої медицини та ревматології.

Більшість із них (>70%) – жінки, середній вік котрих становив 44 роки. Переважними проявами були біль (40%) і набряк (18%) із піком частоти розвитку через 3 роки після проведення косметичної процедури. У 13% випадків було залучено обличчя з переважанням губ, 65% – сідниці, 22,6% – грудна чи передгрудинна ділянка. Специфічні системні прояви склалися переважно з гарячки в 290 (28%) та артралгії у 387 (37%) пацієнтів.

Час від ін'єкції матеріалу до появи симптомів значно варіював: у деяких випадках це було негайно, а в деяких – лише через 5 десятиліть. Найчастіше як філер вводилася мінеральна олія; найчастіше анатомічне місце введення – сіднична ділянка з об'ємом ≈1 л.

Лікування ускладнень було переважно медикаментозним. Із медикаментозних засобів найчастіше застосовували антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди, імуномодулювальні препарати (метотрексат), колхіцин. Хірургічне втручання (видалення введених сполук) виконано в 20% пацієнтів.

Ускладнення, пов'язані зі введенням ад'ювантів, можуть бути досить серйозними. Показовим є клінічний випадок ASIA, описаний O. Vera-Lastra та співавт. у пацієнта віком 40 років. Автори пов'язали його з ін'єкцією метилметакрилату (ММА), який був введений у сідниці з естетичною метою 8 років тому. Відомо, що ММА – полімер, який здатен спричинити місцеві побічні ефекти й системні захворювання (наприклад, ретинопатію, гломерулонефрит).

Шість місяців тому в пацієнта виник тромбоз глибоких вен лівої ноги. В серії лабораторних досліджень виявлено низькі та помірні рівні вовчакового антикоагулянту, низькі рівні антикардіоліпінових антитіл.

На комп'ютерній томографії (КТ) органів черевної порожнини та грудної клітки: гепатоспленомегалія та легенева вузлик, біопсія якого свідчила про наявність хронічного гранулематозного запалення. Через 1 міс КТ органів грудної клітки показала численні вузлуваті ураження

легень, а нова біопсія легень – дифузну великоклітинну В-клітинну неходжкінську лімфому.

З метою лікування неходжкінської лімфоми було призначено циклофосфан, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон і ритуксимаб (4 цикли терапії).

Дослідники спостерігали суттєве зниження автоімунного / запального процесу та часткову відповідь лімфоми на терапію.

## Запропоновані критерії ASIA (Watad A. et al., 2017)

### → Великі критерії:

- вплив зовнішніх стимулів (інфекції, вакцини, силікон, ад'юванти перед клінічною маніфестацією):
- поява типових клінічних маніфестацій;
- міалгія, міозит, втрата м'язової маси;
- артралгія та/або артрити;
- хронічна втома, розлади сну;
- неврологічні маніфестації (дем'єлінізувальна хвороба);
- когнітивні порушення, зниження пам'яті;
- підвищення температури тіла, сухість губ, очей та/або в роті;

➢ видалення провокативного агента спричиняє поліпшення;

➢ біопсія уражених органів.

### → Малі критерії:

- поява автоантитіл і антитіл до передбачуваного ад'юванта;
- інші (синдром подразненого кишечника, феномен Рейно);
- специфічні HLA (DRB1, DOB1);
- розвиток автоімунного захворювання (системна склеродермія, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена).

До вищезазначених критеріїв планують додати наявність дисрегульованих некласичних автоантитіл проти G-білкових рецепторів (GPCR) вегетативної нервової системи та нейропатію тонких волокон (SFN).

## Небезпека виведення на ринок нових медичних пристроїв

Останніми роками Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) спрощено процедуру реєстрації нових медичних пристроїв, дозволивши проводити меншу кількість клінічних досліджень і випробувань на людях. Це надає можливість швидше виводити медичний пристрій на ринок, утім, асоціюється з підвищеним ризиком потенційно небезпечних ускладнень. Через щоразу вищу частоту випадків віддалених побічних ефектів ця проблема набула широкого розголосу. У 2018 р. на Netflix вийшов документальний фільм The bleeding edge, присвячений цій тематиці. У фільмі також досліджуються проблеми із пристроями для заміни кульшового суглоба, які можуть зумовити отруєння кобальтом, а також вагінальними пристроями, що травмували багатьох жінок.

## Механізми, що беруть участь у розвитку автоімунних реакцій, зумовлених ад'ювантами

Патологічні реакції, що розвиваються у відповідь на введення ад'ювантів, не є особливими. Вони спостерігаються за низки інших захворювань та патологічних станів, тому добре відомі лікарям-ревматологам.

До них належать:

- ушкодження імунної системи господаря;

- поліклональна активність В-лімфоцитів;
- вплив на клітинний імунітет;
- вплив на регуляторні клітини імунітету;
- вплив на вірус-індуковані антитіла;
- молекулярна мімікрія;
- активація імунної відповіді на один епітоп у процесі імунної відповіді на інший;
- зміна антигенів господаря;
- експресія HLA-груп антигенів;
- модифікація поверхонь антигенів;
- індукція нових антигенів;
- взаємодія з Toll-подібними рецепторами;
- транслокація антигенів;
- викид запальних цитокінів.

Сьогодні досить детально вивчено механізми несприятливого впливу силікону, який вважають найпоширенішою причиною розвитку ASIA. Силікон (кремній-органічний каучук) почали широко застосовувати в різних сферах медицини з 1960-х рр. (найчастіше як імплантат грудей, а також під час проведення реконструктивних операцій). У той час силікон вважали інертним матеріалом, що не здатен спричинити імунних реакцій.

Пізніше стало відомо, що силікон може зумовлювати активацію макрофагів і синтез прозапальних цитокінів, загибель макрофагів, виділення IL-17, активацію Т-клітин. Постійна стимуляція В-лімфоцитів силіконом може спричинити розвиток псевдолімфоми, неходжкінської лімфоми (Majers M.C. et al., 2013).

Також було показано, що силіконові імплантати з роками «старіють», при цьому силікон дифундує і накопичується в лімфатичних вузлах, легенях, печінці та сполучній тканині, суттєво підвищуючи ризик розвитку автоімунних станів. Саме тому силіконові імплантати рекомендують кожні 5 років замінювати.

Кращим варіантом сьогодні вважають заміну силіконових протезів грудей на солевоцелюлозно-змішані імплантати, що надає можливість досягти значного зменшення симптоматики.

## Клінічний випадок

Як приклад доповідачка навела клінічний випадок розвитку ASIA із власної практики. По допомогу звернулася жінка віком 36 років зі скаргами на артралгії колінних, гомілковостопних суглобів, підвищену стомлюваність, епізоди субфебрилітету протягом року, біль у м'язах, сухість у роті, очах, порушення сну (приймає снодійні), когнітивні порушення (труднощі з підбором слів). З анамнезу відомо, що 8 років тому на 16-му тижні стався спонтанний аборт. У пацієнтки тривалий час установлені силіконові імплантати молочних залоз з естетичною метою, а також силіконові імплантати в сідницях. Вона періодично вводила філери на основі гіалуронової кислоти в губи та інші ділянки обличчя.

Лабораторні дані:

- анемія – еритроцити  $3,8 \times 10^9$ /л, гемоглобін 112 г/л; лейкоцити  $5,6 \times 10^{12}$ /л;
- виявлення антинуклеарних антитіл;
- недостатність вітаміну D – 25 нг/мл;
- Ig E – 195 МЕ.

Було зафіксовано одноразове підвищення титрів антифосфоліпідних антитіл (антитіл до  $\beta_2$ -глікопротеїну та кардіоліпіну). Втім, одноразове їх виявлення не є підставою для встановлення діагнозу антифосфоліпідного синдрому.

Продовження на стор. 41.

# Антифосфоліпідний синдром: сучасні особливості патогенезу, перспективи діагностики та лікувального менеджменту

**Антифосфоліпідний синдром (АФС) є тромбоз-асоційованим запальним захворюванням, зумовленим циркулювальними аутоантитілами до білково-фосфоліпідних комплексів, розташованих на поверхні клітин. Це спричиняє підвищення ризику різноманітних тромботичних подій, розвитку акушерсько-гінекологічної патології у період вагітності, а також інших аутоімунних і запальних ускладнень. АФС уперше діагностовано в пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ), а вивчення його патогенезу тривало зосереджувалося лише на факторах згортання крові, ендотеліоцитах і тромбоцитах. Сьогодні дослідниками виявлено додаткові потенційні терапевтичні мішені для АФС із боку вродженої імунної системи, зокрема компоненти комплементу та нейтрофільні позаклітинні пастки (НПП).**

Основним фармакологічним втручанням у лікуванні АФС вважаються антагоністи вітаміну К, які мають багато переваг перед застосуванням пероральних антикоагулянтів. Проте сучасні науковці все частіше розглядають імуномодулювальну терапію як перспективнішу стратегію медикаментозних інтервенцій.

АФС – тромбоз-асоційоване запальне захворювання, яке в 75% випадків ускладнює звичайний перебіг СЧВ, а також прогностично несприятлива ознака подальшого ушкодження внутрішніх органів. Первинний АФС може розвинути ізольовано за відсутності інших системних аутоімунних розладів. Зазвичай він зумовлений циркулювальними антифосфоліпідними антитілами, які спричиняють тромбоз судин, а також акушерські ускладнення.

Специфічні антитіла до фосфоліпідів і фосфоліпідозв'язувальних білків на поверхні клітин активують ендотелій, тромбоцити та лейкоцити, що спричиняє внутрішньосудинний тромбоз *in situ*, а також сприяє розвитку численних аутоімунних і запальних процесів. Згідно з останніми клінічними критеріями діагностики АФС (2006), для верифікації діагнозу обов'язковим є наявність в анамнезі щонайменше 1 тромботичного епізоду чи акушерської патології. Окрім того, лабораторними методами визначають антитіла до кардіоліпіну чи до  $\beta$ -2 глікопротеїну I ( $\alpha\beta$ 2GPI), а також проводять скринінговий тест на вовчаковий антикоагулянт, який входить до переліку основних функціональних аналізів антифосфоліпідних антитіл і ґрунтується на парадоксальному подовженні фосфоліпідозалежного часу згортання, що також вважається складовою критеріїв класифікації.

## Епідеміологія

Епідеміологія АФС залишається недостатньо вивченою, проте вважається, що його розповсюдженість у популяції становить 40-50 випадків на 100 тис. осіб (зі щорічною захворюваністю від 1 до 2 випадків на 100 тис. осіб). На АФС частіше хворіють молоді люди; лише в 12,7% випадків він діагностується після 50 років.

У дитячому віці АФС зустрічається рідко, що може бути пов'язано з недостатнім рівнем діагностування. Найпоширенішими нетромботичними проявами АФС у педіатричній практиці вважаються тромбоцитопенія та аутоімунна гемолітична анемія.

## Клінічні особливості

### Тромбоз-асоційовані прояви АФС

Найпоширеніші зони тромботичних уражень при АФС – глибокі вени нижніх кінцівок і церебральні артерії. Однак формування тромбів може відбуватися і в нетипових зонах, зокрема в артеріях черевної порожнини чи у венозних синусах твердої оболонки головного мозку.

Пацієнти з АФС також мають ризик мікросудинного тромбозу шкіри, очей, серця, легень, нирок та інших органів. Метааналіз показав, що позитивний тест на вовчаковий антикоагулянт зумовлює більший ризик розвитку тромбоемболії, ніж наявність антитіл до кардіоліпіну.

### Акушерські прояви АФС

При дослідженні внутрішньоутробної смерті плода на >10 тиж вагітності метааналіз публікацій до 2009 року продемонстрував, що наявність вовчакового антикоагулянту та антикардіоліпінових антитіл значною мірою пов'язана із загибеллю плода.

Два останні систематичні огляди та метааналізи виявили відсутність доказів зв'язку  $\alpha\beta$ 2GPI зі смертю плода. У багатоцентровому популяційному дослідженні, де порівнювали 582 мертворождалих із 1547 живонародженими плодами, були виявлені позитивні тести на антифосфоліпідні антитіла в 9,6% випадків внутрішньоутробної смерті на терміні >20 тиж гестації.

У пацієнтів із діагностованим АФС імовірність внутрішньоутробної смерті залишається вищою навіть за умови лікування гепаринами та низькими дозами аспірину.

У 2 проспективних обсерваційних дослідженнях вагітних з АФС зафіксовано 10-12% рівень внутрішньоутробної смертності, незважаючи на застосування в них стандартних методів лікування.

Передчасні пологи щодо преєклампсії, яка супроводжувалася тяжкими ускладненнями чи плацентарною недостатністю (затримкою росту плода), є, імовірно, найспецифічнішим акушерським критерієм діагностики АФС. Метааналіз досліджень, проведений у 2011 році, виявив, що наявність вовчакового антикоагулянту й антикардіоліпінових антитіл була значною мірою (95%) пов'язана із преєклампсією. Також встановлено, що позитивний результат тесту на вовчаковий антикоагулянт асоціювався із затримкою розвитку плода. Метааналіз, проведений у 2022 році, виявив затримку росту плода, пов'язану з наявністю антитіл до кардіоліпіну й  $\alpha\beta$ 2GPI, але не з позитивним результатом тесту на вовчаковий антикоагулянт.

Одноцентрове проспективне дослідження преєклампсії з тяжкими ускладненнями чи плацентарною недостатністю в пацієнок, які народжували до 36 тиж вагітності, виявило, що в 11,5% таких випадків тести на наявність антифосфоліпідних антитіл були позитивними (порівняно з 1,4% контрольної групи жінок). Також за допомогою проспективних обсерваційних досліджень виявлено, що в 9-10% вагітних з АФС, незважаючи на традиційні методи терапії, розвивається преєклампсія з тяжкими ускладненнями.

Повторний ранній викидень (<10 тиж гестації) – акушерське ускладнення, з яким найчастіше асоційований діагноз АФС. Огляд численних досліджень

за 2011 рік показав, що середня частота наявності вовчакового антикоагулянту, антикардіоліпінових антитіл та  $\alpha\beta$ 2GPI у таких пацієнок становила 0; 2 і 4% відповідно.

Подальший метааналіз досліджень, опублікованих до 2014 року, виявив, що частота позитивного результату тесту на вовчаковий антикоагулянт і наявність антитіл до кардіоліпіну в пацієнок із повторним викиднем на ранніх термінах гестації коливалися в широкому діапазоні – від 1,8 до 36,5% і від 2 до 88,1% відповідно.

За результатами нещодавнього одноцентрового ретроспективного когортного дослідження та систематичного аналізу дійшли висновку, що поширеність антифосфоліпідних антитіл у пацієнок із повторними ранніми викиднями схожа на таку в загальній популяції.

### Катастрофічний АФС

Для катастрофічного АФС характерним є швидкий дебют тромбозу одразу в багатьох судинних руслах, що зумовлює поліорганну недостатність та високий ризик смертності. Таке ускладнення вважається системним тромбозопальним станом, який розвивається в незначній кількості пацієнтів. Катастрофічний АФС слід відрізнити від інших системних тромботичних розладів, як-от тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітико-уремічний синдром й індукована гепарином тромбоцитопенія. В деяких випадках тригерними факторами для розвитку катастрофічного АФС можна вважати різноманітні інфекційні ураження, новоутворення, хірургічні втручання або різку відміну антикоагулянтів. Як потенційний фактор ризику науковці також розглядають численні форми мутацій у регуляторних генах комплементу. Зазвичай при катастрофічному АФС органами-мішенями стають центральна нервова система, шкіра та нирки, іноді можуть бути уражені серце, легені, печінка й шлунково-кишковий тракт.

### Критерії діагностики катастрофічного АФС

Попередні критерії класифікації катастрофічного АФС (Asherson et al.):

✓ докази ураження  $\geq 3$  органів, систем та/або тканин. Зазвичай клінічні ознаки оклюзії судин підтверджуються методами візуалізації. Ураження нирок визначається підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові на 50%, тяжкою системною гіпертензією (>180/100 мм рт. ст.) та/або протеїнурією (>500 мг / 24 год);

✓ розвиток клінічних проявів одночасно або менше ніж за тиждень;

✓ гістопатологічне підтвердження оклюзії дрібних судин щонайменше в одному органі чи тканині. Для гістопатологічного підтвердження мають бути виражені ознаки тромбозу, однак васкуліт іноді може розвиватися разом з оклюзією дрібних судин;

✓ лабораторне підтвердження наявності антифосфоліпідних антитіл (вовчакового антикоагулянту та/або антикардіоліпінових антитіл). Якщо в пацієнта раніше не був діагностований АФС, лабораторне підтвердження потребує виявлення наявності антифосфоліпідних антитіл у  $\geq 2$  випадках з інтервалом щонайменше 6 тиж (не обов'язково під час тромботичного епізоду).

Продовження на стор. 24.



# Спаскупрель проти м'язового спазму: крізь призму доказової медицини

Протягом останніх років лікарі-практики спостерігають зростання кількості пацієнтів, які приходять на прийом із провідною скаргою на м'язовий спазм різної локалізації – найчастіше мимовільний скорочення виникають у м'язах спини та шиї, шлунково-кишковому (ШКТ) чи сечостатевому тракті, значно утруднюючи не лише вживання їжі, сечовипускання, пересування в просторі, соціальні взаємодії, а й здатність до самообслуговування.

## М'язовий спазм – це не просто симптом...

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) 11-го перегляду, м'язовий спазм або судомма має особовий код – МВ47.3 [6], тобто визнається окремою патологією. Відповідно до дефініції, наведеної у МКХ-10, м'язовий спазм – раптове скорочення м'яза чи групи м'язів, що супроводжується болем і порушенням функції, зумовлює мимовільний рух і деформацію [8]. У МКХ-10 підкреслюється, що м'язові спазми виникають переважно в смугастих або гладеньких м'язах [8].

Смугаста та гладенька мускулатура значно розрізняються за будовою, типом скорочення і функцією: якщо перша забезпечує довільний, швидкий, а також стрімкий рух зовнішніх частин тіла, як-от руки, ноги, шия, спина, тулуб, обличчя, то гладенькі м'язи здійснюють мимовільний повільний рух порожнистих структур усередині тіла: стравоходу, шлунка, кишечника, матки, сечоводів, м'язів, які вистилають великі артерії. Завдяки смугастим м'язам людина має можливість переміщуватися в просторі, демонструвати свої емоції, жестикулювати за власним бажанням, тоді як мимовільні скорочення гладенької мускулатури підпорядковуються впливу центральної нервової системи,

а саме її вегетативного відділу, завдяки дії гормонів, біологічно активних речовин. Скорочення як гладенької, так і скелетної мускулатури потребує достатньої кількості АТФ, кисню, електролітів, глюкози [1]. Якщо спазм смугастих м'язів утруднює або унеможливує пересування в просторі, то спазми гладенької мускулатури спричиняють розвиток різноманітної як функціональної (езофагоспазм, функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, передменструальний синдром), так і органічної (ниркова та жовчна кольки, спастичний головний біль, фіброміалгія, бронхіальна астма тощо) патології [1]. Припускають, що спазм гладенької мускулатури може бути одним із патогенетичних факторів існування тривалого постковидного синдрому, за якого переважають гастроінтестинальні скарги [12]. Подібні фізіологічні особливості функціонування різних типів м'язів часто потребують призначення різноманітних ліків для відновлення функції смугастої або гладенької мускулатури, що іноді пов'язано з низкою практичних труднощів.

## Епідеміологія

Сучасні літературні дані не надають чіткої статистики щодо загальної епідеміології або поширеності м'язових спазмів, проте

подібну інформацію можна отримати стосовно розповсюдженості конкретної патології. Наприклад, щорічна поширеність геміфаціального спазму на тлі невралгії трійчастого нерва є відносно незначною та складає 10 випадків на 100 000 населення [10], тоді як глобальна поширеність болю в нижній ділянці спини у дорослих становить 8,2%; у 2017 р. на цю патологію страждало 577 млн осіб [19]. Поширеність іншої патології, в основі виникнення якої також лежить м'язовий спазм, є значно більшою: ознаки генералізованої фіброміалгії мають 13% європейців із загальної популяції [2], на головний біль напруги страждають 17% дітей та підлітків [13], а також 20,6% дорослих [14], 39,1% мешканців Європи мають функціональну патологію, обумовлену порушенням функціонування осі «кишечник – головний мозок» [5]. Отже, кількість хворих, погіршення самопочуття яких обумовлено чи пов'язано з різними видами м'язового спазму, є надзвичайно великою.

## Етіологія та фактори ризику

Причини виникнення спазму скелетної та гладенької мускулатури дещо різні та залежать від фізіології скорочення кожного типу м'язового волокна. Скорочення як скелетних, так і гладеньких м'язів потребує наявності енергії у вигляді АТФ та іонів

кальцію, але певні особливості гладенької мускулатури, як-от висока чутливість до хімічних подразників (ацетилхоліну, норадреналіну, адреналіну, гістаміну, серотоніну, простагландинів), повільна швидкість деполіризації, тривалий період рефрактерності, пластичність, автоматичність, провідність, обумовлюють наявність значних відмінностей, здатних спровокувати скорочення різних типів м'язів [1].

Спазм скелетної мускулатури може виникати за надмірного навантаження та напруження, втомлюваності й травмування м'яза. Порушення венозного відтоку від м'яза у поєднанні зі щораз більшим умістом лактату, дегідратацією та порушенням балансу електролітів (натрію, калію, кальцію, магнію), глікемії створює умови для виникнення спазмів. Отже, виникають спазми при надмірному навантаженні у спортсменів або фізично не підготовлених осіб, котрі бажають швидко натренувати м'язи, за тривалої роботи в спекотному середовищі у працівників металопрокатного виробництва і шахтарів, надмірного використання однієї групи м'язів у повсякденному житті під час роботи на городі, косіння чи згрібання трави [1]. Діти молодшого шкільного віку часто скаржаться на спазми кисті та пальців рук під час навчання письму, тоді як сучасні дорослі значно рідше мають справу з письмовим спазмом.

Скорочення гладеньких м'язів частіше виникає на тлі порушення нейрогуморальної регуляції, яке відбувається під час емоційних навантажень, стресу, впливу алергенів або медикаментів / хімічних речовин, механічного подразнення стінки порожнистого органа. Спазм гладенької мускулатури бронхів, зумовлений алергенами / фізичним навантаженням / застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, лежить в основі обструкції бронхіального дерева та виникнення бронхіальної астми [1, 12]. Стискання порожнистої структури, наповненої повітрям або рідиною, може спровокувати спазм і сильний біль:

- подразнення стінки жовчної протоки чи сечовивідних шляхів сладжем / дрібними конкрементами здатне спричинити м'язовий спазм із трансформацією в жовчну / ниркову кольку;
- подразнення слизової стравоходу кислим умістом шлунка може супроводжуватися езофагоспазмом;
- сильні та спастичні скорочення матки під час менструації асоціюються з больовим синдромом [1].

Перебіг різних системних захворювань, як-от цукровий діабет, гіпер- і гіпофункція щитоподібної залози, захворювання нирок, травми спинного мозку, порушення кровопостачання периферійних артерій, також супроводжується розвитком м'язових спазмів.

## Лікування м'язових спазмів

Золотим стандартом в алгоритмах обстеження хворих із м'язовим спазмом вважається повний стандартний огляд, який дозволяє з високою точністю

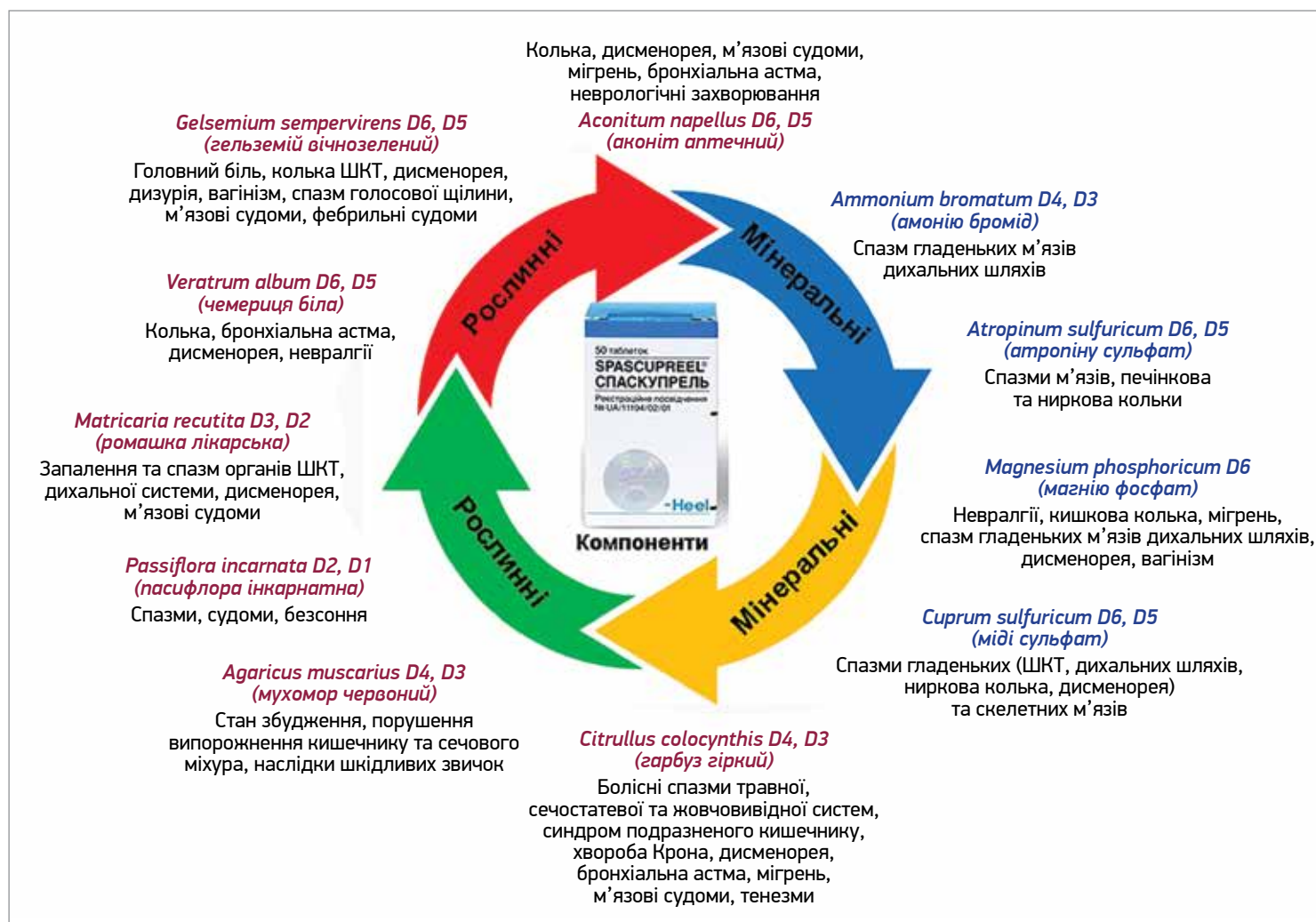


Рис. 1. Склад і властивості препарату Спаскупрель



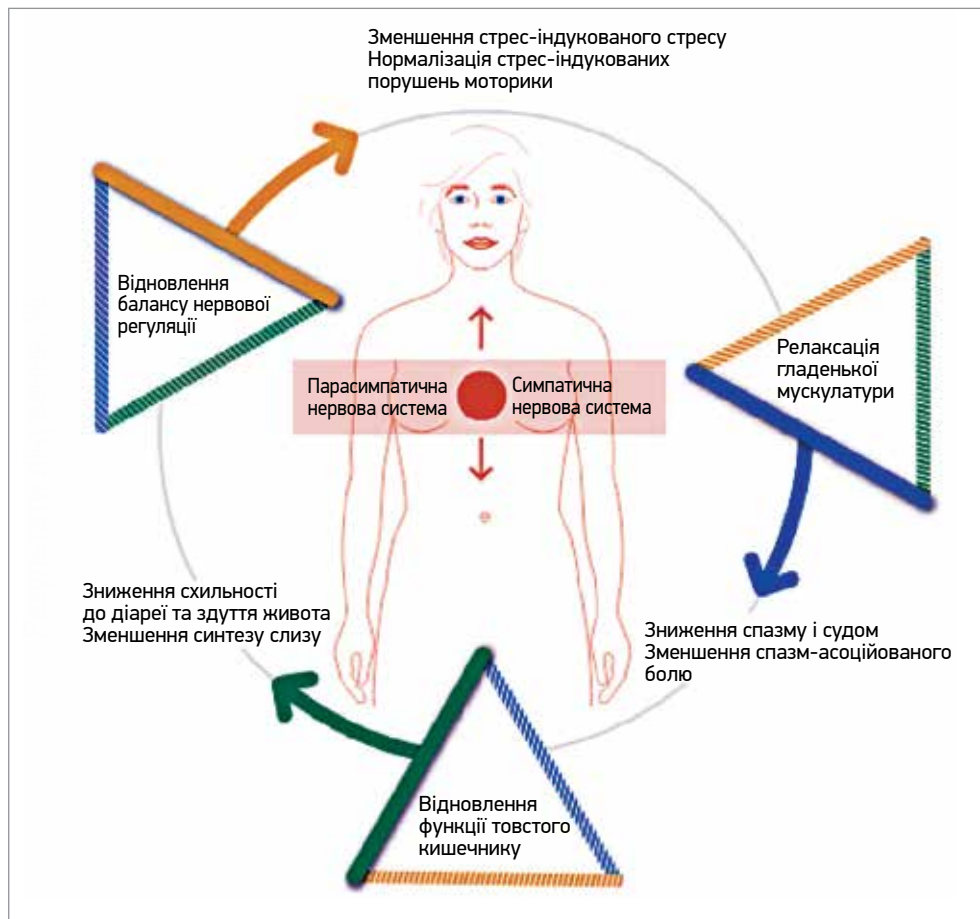


Рис. 2. Комплексна дія препарату Спаскупрель [7]

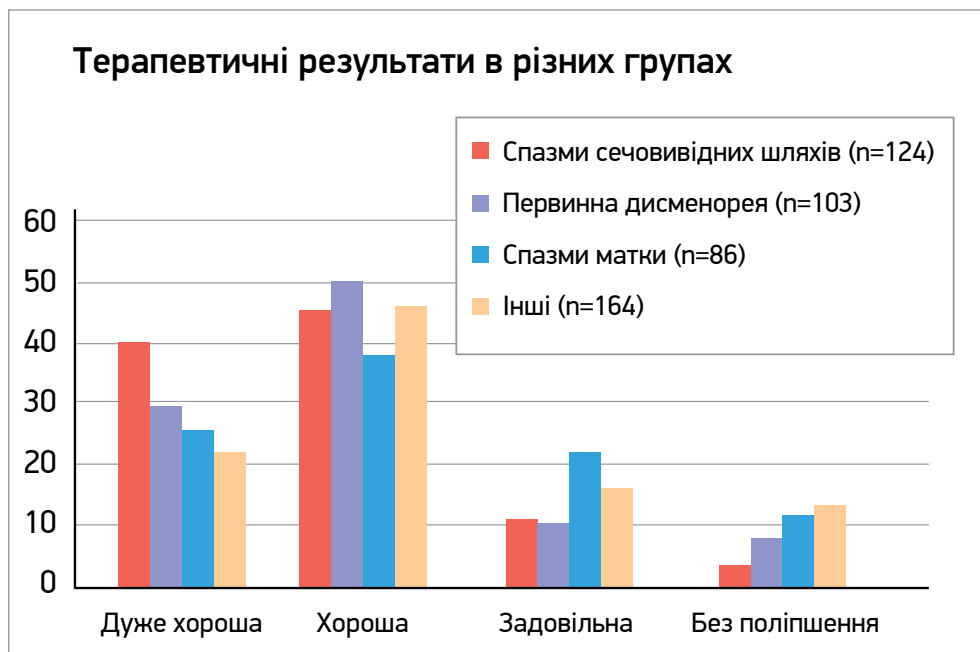


Рис. 3. Ефективність Спаскупрелю в нівелюванні спазматичних станів [18]

локалізувати та з'ясувати можливу причину болю, відкинути червоні прапорці й ознаки ургентної патології, призначити необхідні медикаменти. Зазвичай нормалізації стану при спазмі скелетної мускулатури досягають за допомогою міорелаксантів і нестероїдних протизапальних засобів, за спазму гладеньких м'язів – спазмолітиків, седативних препаратів / антидепресантів. Незважаючи на всі переваги вищезазначених засобів, лікарі не припиняють шукати безпечніших альтернатив і все частіше використовують біорегуляційні препарати, які дозволяють купіювати спазм без розвитку різноманітних побічних дій, притаманних вищезазначеним лікам.

Унікальним біорегуляційним засобом, який дозволяє усунути спазм як скелетної, так і гладенької мускулатури, є багатокомпонентний препарат Спаскупрель (виробництво «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ», Німеччина). До його складу входять 11 компонентів рослинного та мінерального походження (рис. 1).

Поєднання різноманітних компонентів рослинного і мінерального походження забезпечує три основні дії препарату. Спаскупрель сприяє відновленню балансу центральної та вегетативної

нервової систем, завдяки чому зменшує больовий стрес й усуває стрес-індуковане порушення моторики шлункового тракту, яке розвивається при синдромі подразненого кишечника, функціональній диспепсії [7]. Периферична дія Спаскупрелю реалізується шляхом релаксації гладеньких і смугастих м'язів, що дозволяє нівелювати спазми, зменшити біль, спровокований м'язовим спазмом [7]. Спаскупрель нормалізує моторику

кишечнику, знижуючи здуття живота, зменшуючи схильність до діареї та вироблення слизу (рис. 2) [7].

### Спаскупрель: доказова база

Не кожен біорегуляційний препарат має докази своєї ефективності та безпечності, але результативність Спаскупрелю доведена клінічними й експериментальними дослідженнями.

Результати нещодавно представленого експериментального випробування демонструють здатність Спаскупрелю не лише модулювати функцію кишечника та нівелювати ознаки синдрому подразненого кишечника, а й впливати на гуморальну регуляцію болю: препарат зменшував активність гіпоталамо-надниркової осі в експериментальних тварин, знижуючи вміст адренкортикотропного гормону та кортизолу людини [17]. Спаскупрель також зменшував вісцеральний біль у відповідь на колоректальне розтягнення, кишкову проникність, кількість мастоцитів у товстій кишці, час кишкового транзиту [17].

За результатами великого багатоцентрового когортного дослідження наведено переконливі дані щодо ефективності Спаскупрелю в нівелюванні м'язових спазмів: у цьому випробуванні взяли участь пацієнти, які страждали на гострі чи хронічні спазми різноманітного генезу (гастроінтестинальні, урогенітальні, менструальні) [18]. Застосування Спаскупрелю сприяло негайному покращенню стану 18% пацієнтів, у 67% поліпшення самопочуття відбувалося протягом 2 тиж. Спаскупрель ефективно нівелював гострі та хронічні спазми: впродовж 2-тижневого лікування 89 і 67% хворих із гострими та хронічними симптомами спостерігали покращення стану (рис. 3).

Результативність терапії Спаскупрелем не залежала від ад'ювантної медикаментозної терапії, призначеної 32% хворих. «Спаскупрель не лише забезпечує тимчасове полегшення симптомів, а й зменшує сприйнятливості до спазмів у довготривалій перспективі», – резюмували дослідники [18].

В обсерваційному дослідженні, в якому взяли участь діти віком <12 років із гастроінтестинальними спазмами (n=245), доведено, що Спаскупрель також ефективно зменшує тяжкість спазмів, нівелює біль, усуває порушення сну, розлади харчування або пиття (як це робить спазмолітик гіосцину бутилбромід) [11].

В іншому порівняльному дослідженні Спаскупрель зарекомендував себе

як ефективний засіб для зняття больового синдрому при первинній дисменореї [9]. Жінок рандомізували для перорального застосування 200 мг ібупрофену або 300 мг Спаскупрелю протягом 5 днів (початок терапії – за 24 год перед початком менструального циклу). Автори довели зіставність Спаскупрелю з ібупрофеном за силою анальгетичного ефекту, переносимістю та впливом на якість життя. «Спаскупрель – альтернативний засіб із хорошим профілем безпеки для лікування первинної дисменореї», – констатували вчені [9].

Призначення Спаскупрелю хворим із хронічним розтягуванням сухожиль плеча травматичного характеру сприяло швидшому нівелюванню больового синдрому та покращенню функції ураженої кінцівки порівняно із плацебо [15].

Спаскупрель добре зменшує основні прояви міофасціального синдрому з ураженням шиї та плечового поясу. Такі дані отримали автори дослідження, що рандомізували хворих на міофасціальний синдром у 3 групи: пацієнтам 1-ї групи вводили в тригерні точки ботулотоксин типу А, хворим 2-ї групи – комбінацію біорегуляційних препаратів Спаскупрель, Траумель та локально наносили гелі, представники 3-ї групи отримували ін'єкції плацебо із фізіологічним розчином. Учені спостерігали покращення стану пацієнтів у всіх 3 групах, але лише комплексна терапія біорегуляційними препаратами сприяла статистично достовірному поліпшенню рухливості, зменшенню болю, відновленню м'язової сили та працездатності [4].

### Спаскупрель та міжнародні настанови

Результати зазначених досліджень дозволили експертам Американського товариства болю (American Pain Society, APS) рекомендувати Спаскупрель як альтернативний засіб для традиційного лікування болю в нижній ділянці спини [3]. Експерти APS радять застосовувати стартову терапію у вигляді паравертебральних ін'єкцій Траумель у тригерні зони на 1-й, 5-й та 9-й дні терапії. Одночасно з ін'єкціями застосовують Траумель С і Спаскупрель по 1 таблетці кожного препарату 3 р/день у дні між ін'єкціями; після останньої ін'єкції пероральний прийом біорегуляційних ліків продовжують протягом ще 3 тижнів.

Спаскупрель також рекомендований представниками Іспанського товариства спортивної медицини для нівелювання спазмів скелетної мускулатури та лікування травм у спортсменів [16].

### Висновки

Патологічні стани та захворювання, виникнення яких провокують спазми гладенької або скелетної мускулатури, надзвичайно поширені. Нівелювання болісних м'язових спазмів можна проводити за допомогою різноманітних лікарських засобів, у т. ч. біорегуляційних препаратів. Спаскупрель має комбінований рослинно-мінеральний склад, що забезпечує його центральну, периферичну та локальну активність і здатність ефективно усувати м'язові спазми як гладенької, так і скелетної мускулатури, а також втамовувати біль, індукований м'язовим спазмом. Спаскупрель рекомендований експертами APS та Іспанського товариства спортивної медицини для лікування болю в нижній ділянці спини та спортивних травм; Спаскупрель застосовується при спастичних скороченнях гладеньких м'язів ШКТ, сечовивідних шляхів, матки. На вітчизняному фармацевтичному ринку комбінований біорегуляційний засіб Спаскупрель презентує «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» у кількох формах випуску: пероральні таблетки та розчин для ін'єкцій. Препарат має відмінний профіль безпеки і переносимості; рекомендований для використання у дітей віком >3 роки, дорослих та осіб літнього віку як для нетривалих, так і для тривалих курсів (за потреби) терапії. Спаскупрель добре комбінується з іншими ліками, добре переноситься і може бути застосований при різних типах м'язових спазмів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Тетяна Мижина



# Антифосфоліпідний синдром: сучасні особливості патогенезу, перспективи діагностики та лікувального менеджменту

Продовження. Початок на стор. 21.

Виражений катастрофічний АФС:

☑ підтверджені всі 4 критерії.

Ймовірний катастрофічний АФС:

☑ усі 4 критерії, але залучення тільки 2 органів, систем та/або тканин;

☑ усі 4 критерії, але за відсутності лабораторного підтвердження щонайменше через 6 тиж через ранню смерть пацієнта, який раніше ніколи не проходив скринінгового тесту на наявність антифосфоліпідних антитіл;

☑ підтверджені критерії 1, 2 і 4;

☑ підтверджені критерії 1, 3 та 4, а також розвиток третьої події більше ніж через 1 тиж, але пізніше ніж за місяць, незважаючи на прийом антикоагулянтної терапії.

## Інші клінічні симптоми АФС

АФС асоціюється з різноманітними аутоімунними та запальними проявами (табл.). Ці симптоми не є основними, оскільки вони не вважаються достатньо специфічними для включення їх до діагностичних критеріїв 2006 року.

Загальними (неспецифічними) клінічними проявами АФС є тромбоцитопенія та сітчасте або рацемозне ліведо. Серед менш розповсюджених симптомів виокремлюють ушкодження серцевого клапана, дифузну альвеолярну кровотечу та нефропатію, пов'язану з антифосфоліпідними антитілами.

Обов'язковий постійний прийом антагоністів вітаміну К, а також наявність численних загальних проявів АФС, зокрема хронічної втоми, болювого синдрому та передчасної когнітивної дисфункції, чинять негативний вплив на фізичний та емоційний стан пацієнтів.

В одному з досліджень осіб, які страждають на АФС (із супутнім СЧВ або без нього), було виявлено, що основними факторами, що погіршують якість життя таких пацієнтів, вважаються саме біль, втома, недостатня обізнаність медичних працівників / громадськості, а також відсутність чіткого режиму прийому ліків у хворих. Наразі дослідниками оновлюються критерії діагностики АФС, що, ймовірно, зумовлює краще розуміння повного спектра його клінічних проявів.

Таблиця. Інші клінічні прояви АФС

Група проявів	Прояви
Кардіоваскулярні	<ul style="list-style-type: none"> <li>прогресувальний атеросклероз</li> <li>стеноз ступок аортального чи мітрального клапана</li> <li>кардіоміопатія</li> <li>небактеріальний ендокардит</li> </ul>
Респіраторні	<ul style="list-style-type: none"> <li>легенева гіпертензія</li> <li>дифузна альвеолярна кровотеча</li> </ul>
М'язово-скелетні	<ul style="list-style-type: none"> <li>артралгії/артрити</li> <li>аваскулярний некроз</li> </ul>
Неврологічні	<ul style="list-style-type: none"> <li>хорея/атетоз</li> <li>когнітивне зниження</li> <li>поздовжній мієліт</li> <li>мігрень</li> <li>ретинальна ішемія</li> <li>судомний синдром</li> <li>гіперінтенсивність білої речовини головного мозку (лейкоареоз)</li> </ul>
Гематологічні	<ul style="list-style-type: none"> <li>аутоімунна гемолітична анемія</li> <li>тромбоцитопенія</li> <li>синдром Еванса</li> <li>підвищена кровоточивість (гіпотромбінемія)</li> </ul>
Дерматологічні	<ul style="list-style-type: none"> <li>дигітальна ішемія</li> <li>сітчасте ліведо</li> <li>рацемозне ліведо</li> <li>ліведодіодні виразки</li> <li>осколкові крововиливи</li> <li>синдром Рейно</li> </ul>
Ниркові/ендокринологічні	<ul style="list-style-type: none"> <li>стеноз ниркових артерій</li> <li>протеїнурія</li> <li>антифосфоліпідна нефропатія</li> <li>надниркова недостатність</li> </ul>

## Клініко-лабораторна верифікація антифосфоліпідних антитіл

На додаток до щонайменше однієї тромботичної події в анамнезі критерії діагностики АФС потребують стабільної наявності одного чи декількох із таких аутоантитіл: антикардіоліпінових; аβ2GPI; вовчакового антикоагулянту. Ці 3 тести слід проводити одночасно та повторювати щонайменше 1 раз через мінімальний інтервал у 12 тиж. Однак у деяких клінічних випадках проведення другого тестування не є обов'язковим. Низькопозитивні антитіла зникають протягом 12 тиж.

## Антикардіоліпінові антитіла

Критеріям діагностики АФС відповідають антитіла проти кардіоліпіну з помірним або високим титром ізотипу IgG чи IgM, хоча клінічне значення антитіл IgM усе ще обговорюється дослідниками. Тести на антикардіоліпінові антитіла є твердофазними та оптимізовані на розпізнавання антитіл аβ2GPI і білка β2GPI, що зв'язує фосфоліпід.

## Анти-β2GPI-антитіла

аβ2GPI ізотипів IgG і IgM можуть бути наявні в титрі від помірного до високого та виявляються за допомогою твердофазних тестів. Вони використовуються для діагностики та верифікації діагнозу АФС. Вважається, що антитіла ізотипу IgG мають більшу клінічну значущість, ніж IgM. IgA антикардіоліпінові антитіла й аβ2GPI також можуть бути виявлені при АФС, зазвичай у поєднанні з іншими ізотипами.

## Вовчаковий антикоагулянт

Концептуально тест на вовчаковий антикоагулянт повинен мати 3 обов'язкові характеристики:

- подовження фосфоліпідозалежного згортання крові;
- доказ інгібіторного ефекту в плазмі пацієнта;
- доказ того, що інгібувальний ефект може бути усунений надлишком фосфоліпідів.

Зразки для тестування на вовчаковий антикоагулянт доцільно збирати в пацієнтів, які не отримують системної антикоагулянтної терапії. Антагоністи вітаміну К можуть асоціюватися як із хибнопозитивними, так і з хибнонегативними результатами.

За прийому прямих пероральних антикоагулянтів, як-от ривароксабан, варто звернути увагу на можливість хибнопозитивних результатів навіть за низьких концентрацій.

## Антифосфоліпідний профіль

Постійно позитивний тест на вовчаковий антикоагулянт – єдиний найпотужніший предиктор ризику тромбозу, а також акушерсько-гінекологічної патології у період вагітності. Пацієнтки, які мають потрійний позитивний результат за всіма 3 стандартними аналізами, мають найвищий ризик розвитку тромботичних та акушерських ускладнень.

## Сучасні лабораторні дослідження

Нові класи аутоантитіл, які патогенетично можуть бути пов'язані з АФС, включають:

- ☐ антитіла до домену I β2GPI;
- ☐ антитіла до фосфатидилсерину / протромбіну (анти-PS/PT);
- ☐ антитіла до лізобісфосфатидного / ендотеліального рецептора протеїну C (анти-LBPA/EPCR).

Перспективним є проведення додаткових клінічних досліджень; жодна із цих груп антитіл наразі ще не має достатньої валідності в діагностиці.

## Терміни визначення антифосфоліпідних антитіл через тромботичні епізоди та вагітність

Зазвичай первинне тестування проводиться незабаром після першого епізоду тромбозу, а підтверджувальне тестування – щонайменше через 12 тиж.

Під час гострої тромбоемболії рівні гострофазових білків, як-от С-реактивний білок, VIII фактор згортання крові, фібриноген, можуть бути підвищені, змінюючи результати тесту на коагуляцію (збільшуючи або зменшуючи час), тому особливо важливим є повторне тестування на вовчаковий антикоагулянт, коли стан пацієнтки стабільний.

Існують наукові дані, які свідчать про те, що рівні антифосфоліпідних антитіл можуть коливатися під час вагітності, отже, в настановах Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу рекомендовано обережно інтерпретувати такі результати.

За результатами проспективного обсерваційного дослідження 152 вагітних, які мали позитивні тести на наявність антифосфоліпідних антитіл наприкінці I або на початку II триместру, виявлено, що в 25% пацієнток із вовчаковим антикоагулянтом тести стали негативними в II або III триместрах. Результати позитивного тесту на антикардіоліпінові антитіла IgG і аβ2GPI залишалися позитивними під час вагітності в 93 і 85% пацієнток відповідно. Доцільним вважається підтвердження або виключення позитивного результату на антифосфоліпідні антитіла в післяпологовому періоді.

## Патогенез АФС

Згідно з останніми дослідженнями, було встановлено, що для ініціації тромбозу при АФС необхідно дві складові: перша – наявність антифосфоліпідних антитіл, які беруть участь у розвитку генералізованого прокоагулянтного стану; друга – результат субклінічного ушкодження судин, стазу чи запалення, що і спричиняє тромбоз.

## Лікування АФС

### Зниження факторів ризику

З огляду на те що багато пацієнтів, у яких виявлено антифосфоліпідні антитіла, також, імовірно, матимуть інші кардіоваскулярні предиктори, як-от гіпертонічна хвороба, дисліпідемія та ожиріння, клініцистам доцільно приділити увагу корекції цих факторів ризику, якщо це можливо. Для цього використовується інструмент прогнозування ризику тромбозу – скоригована глобальна шкала АФС (aGAPSS), яка додатково до традиційних тестів на антифосфоліпідні антитіла оцінює ризик гіпертензії та гіперліпідемії.

### Первинна профілактика

Антифосфоліпідні антитіла можуть бути виявлені під час обстеження пацієнтів із ревматичним захворюванням, акушерсько-гінекологічною патологією, тромбоцитопенією, ретикулярним / рацемозним ліведо, при виявленні хибнопозитивного тесту на сифіліс або збільшеному активованому частковому тромбoplastиновому часі. Проспективне обсерваційне дослідження 258 осіб із постійно позитивними антифосфоліпідними антитілами показало підвищення щорічного рівня тромботичної захворюваності на 1,86%. І навпаки, в 104 носіїв потрійних позитивних антифосфоліпідних антитіл, які виявляли протягом 4,5 року поспіль, щорічна частота тромбозів становила всього 5,3%. Парадоксально, але в цій самій групі пацієнтів використання низьких доз аспірину не було пов'язано зі зниженням ризику тромбозу. Деякі обсерваційні дослідження продемонстрували захисний ефект аспірину, який може бути найактуальнішим у пацієнтів із супутнім СЧВ або тромбоцитопенією.



### Лікування та вторинна профілактика

Антагоністи вітаміну К рекомендовані як ефективні препарати для лікування тромботичного АФС. Декілька обсерваційних досліджень показали, що оптимальні схеми антикоагулянтної терапії – це ті, які підтримують міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) між 3,0 і 4,0 (т. зв. антикоагуляція високої інтенсивності).

Під час проведення декількох рандомізованих контрольованих досліджень вивчали застосування прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із тромботичним АФС. В одному з них порівнювали ефективність застосування ривароксабану й антагоністів вітаміну К – варфарину в 116 пацієнтів, які страждають на АФС. У жодній групі осіб не спостерігалось тромбозів чи інтенсивної кровотечі протягом 7 міс.

В іншому дослідженні порівнювали ефективність застосування ривароксабану з варфарином у 120 пацієнтів з АФС, які мали потрібні-позитивні антифосфоліпідні антитіла. Частота тромботичних епізодів, інтенсивної кровотечі та судинної смертності була вищою в групі ривароксабану. Також не вдалося продемонструвати меншої ефективності ривароксабану (порівняно з варфарином) як вторинного тромбопрофілактичного засобу. Нещодавній метааналіз не виявив доказів вищого ризику повторної венозної тромбоемболії у пацієнтів з АФС, які отримували прямі пероральні антикоагулянти, порівняно з тими, хто отримував варфарин. Окрім того, ризик рецидиву артеріального тромбозу зазвичай був вищим у хворих з артеріальним тромбозом в анамнезі.

Тривале лікування антикоагулянтами, на жаль, підвищує ризик кровотечі. При традиційному цільовому МНВ (2,0-3,0) ризик інтенсивної кровотечі в пацієнтів з АФС схожий на такий, що спостерігається в хворих, котрі отримують антагоністи вітаміну К через спадкову тромбофілію або протезування мітрального клапана.

Було доведено, що ризик кровотечі ставав ще вищим, коли антагоністи вітаміну К або комбінують з аспірином, або вводять із більшою швидкістю для досягнення цільового рівня МНС (наприклад 3,0-4,0).

Нові підходи до антикоагулянтної терапії за корекції АФС, які можуть зменшити ризик кровотечі, наприклад застосування інгібітора фактора ХІ, наразі вивчаються на різних групах пацієнтів.

Якщо в хворого розвивається тромботичний епізод під час прийому антагоністів вітаміну К, доцільно розглянути альтернативні методи лікування, як-от додавання аспірину, перехід на низькомолекулярний гепарин або початок інтенсивної антикоагулянтної терапії.

### Лікування акушерського АФС

**Пацієнтки з позитивним результатом на наявність антифосфоліпідних антитіл без тромботичних епізодів або акушерсько-гінекологічної захворюваності в анамнезі**

У 2 рандомізованих контрольованих дослідженнях та 1 ретроспективному дослідженні вагітних із позитивними антифосфоліпідними антитілами (але без СЧВ) не показано різниці в частоті народжуваності живих плодів при застосуванні низьких доз аспірину.

Велике рандомізоване контрольоване дослідження пацієнтів із ризиком прееклампсії під час вагітності виявило значне зниження частоти передчасної прееклампсії за умови прийому аспірину в низьких дозах (150 мг/добу) з 11-14 тиж вагітності.

За результатами деяких досліджень, рекомендований прийом дози аспірину складає від 75 до 150 мг/день з >12 тиж вагітності, а краще – до 16-26 тиж вагітності, щоб зменшити частоту можливого розвитку прееклампсії у пацієнок із групи ризику. Оптимальна найнижча терапевтична доза аспірину є невизначеною, оскільки відсутні дослідження щодо порівняння доз. У настановах американських експертів рекомендований профілактичний прийом низьких доз аспірину (81 або 100 мг/день) пацієнткам із наявністю антифосфоліпідних антитіл без клінічного АФС із 16 тиж вагітності.

В європейських рекомендаціях наголошено на низьких дозах аспірину (75-100 мг/день) для пацієнок, які мають вовчаковий антикоагулянт або подвійний позитивний результат на антифосфоліпідні антитіла.

Більшість експертів також рекомендують проводити ретельний моніторинг стану як плода, так і матері.

### Пацієнтки з АФС і повторними ранніми викиднями (без тромбозу в анамнезі)

За результатами деяких досліджень виявлено покращення показників народжуваності живими плодами завдяки прийому комбінації низьких доз аспірину та профілактичної дози гепарину. В більшості випадків така схема лікування є клінічно рекомендованою та виправданою.

### Інші клінічні випадки

З огляду на те що в післяпологовому періоді існує найвищий ризик розвитку тромбозу, асоційованого з вагітністю, пацієнтки з наявністю антифосфоліпідних антитіл, які ніколи не мали тромботичних епізодів, повинні отримувати профілактичні дози низькомолекулярного гепарину протягом 6-12 тиж, тоді як жінкам із клінічним АФС і тромбозом в анамнезі варто призначати системну антикоагулянтну терапію.

### Коморбідність COVID-19 та АФС

Критичні та тяжкі випадки коронавірусної хвороби (COVID-19) асоційовані з підвищеним ризиком розвитку тромбозів в артеріальному, мікроциркуляторному та венозному руслах. На початку пандемії наявність антифосфоліпідних антитіл у високих титрах була виявлена в незначній кількості пацієнтів із COVID-19, у яких спостерігалися макросудинні тромботичні епізоди.

Дослідження госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 виявили як традиційні антифосфоліпідні (як-от ізотипи IgG та IgM антикардіоліпінових антитіл), так і некрітеріальні антифосфоліпідні антитіла (включаючи ізотипи IgG, IgM, а також ізотипи IgA антикардіоліпінових антитіл,  $\alpha 2$ GPI).

Використання вакцин проти COVID-19 на основі аденовірусу нерідко зумовлювало рідкісні ускладнення у вигляді тромбоцитопенії та тромбозу, чого не спостерігалось при інших типах імунізації проти COVID-19, включаючи мРНК-вакцини. Однак численні дослідження продемонстрували ймовірну відсутність тромбозу чи серйозних побічних ефектів у вакцинованих пацієнтів із позитивним результатом на наявність антифосфоліпідних антитіл.

### Нові методи лікування

#### Гідроксихлорохін і статини

Гідроксихлорохін, і статини були висвітлені як нові методи лікування АФС на нещодавньому Міжнародному науковому конгресі з антифосфоліпідних антитіл.

Імовірно, що гідроксихлорохін захищає від розвитку тромботичних ускладнень пацієнтів, які страждають на СЧВ, незалежно від того, чи характеризується він наявністю позитивних антифосфоліпідних антитіл. У тваринних моделях АФС виявлено, що гідроксихлорохін зменшує розмір тромбу. На основі цих даних і його задовільного профілю безпеки гідроксихлорохін регулярно застосовують пацієнтам з АФС із профілем антитіл високого ризику, тяжкими тромботичними епізодами чи іншими проявами захворювання, які прогресують, незважаючи на прийом антикоагулянтної терапії.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, відомі як статини, широко використовуються для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, отже, відіграють позитивну роль у пацієнтів з АФС, які також мають гіперхолестеринемію.

Крім впливу на рівень холестерину, введення флувастатину мишам з АФС зменшувало ступінь адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, а також розмір тромбу. Невеликі механічні клінічні

випробування флувастатину в пацієнтів з АФС продемонстрували зниження експресії тканинного фактора моноцитами та модулювання прозапальних і протромботичних біомаркерів. Як і гідроксихлорохін, статини іноді призначають пацієнтам з АФС із високим ризиком рецидивів.

### Інші, менш поширені медикаментозні інтервенції

У деяких дослідженнях описано успішне застосування ритуксимабу в пацієнтів з АФС, який супроводжувався тяжкою тромбоцитопенією, автоімунною гемолітичною анемією, виразками шкіри та нефропатією, пов'язаною з антифосфоліпідними антитілами. Пілотне відкрите клінічне дослідження II фази показало, що ритуксимаб демонструє потенційну ефективність при додаткових проявах АФС.

Екулізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло, яке запобігає розщепленню комплементу C5 і схвалено для лікування атіпового гемолітико-уремічного синдрому, а також пароксизмальної нічної гематурії. Дослідження свідчать про ефективність екулізумабу в лікуванні рефрактерного АФС, особливо в умовах катастрофічного АФС.

Інші медикаментозні агенти, які потребують подальшого та детальнішого вивчення, включають сиролімум, агоністи аденозинових рецепторів, як-от дипіридамо, а також агенти, що виснажують плазматичні клітини, як-от даратумумаб.

Пацієнти також зацікавлені в подальшому вивченні дієтичних добавок, як-от коензим Q10, імбір і вітамін D, які показали хороші результати в доклінічних дослідженнях.

### Перспективи майбутніх досліджень

Наразі всі дослідники АФС керуються міжнародними діагностичними критеріями 2006 року. Плідні зусилля міжнародних фахівців щодо їхнього оновлення тривають. Ймовірно, сучасні критерії урахуватимуть не лише тромботичні події та ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез, а й тромбоцитопенію, ураження серцевого клапана, рацемозне ліведо. Інші предиктори ризику, пов'язані з венозними (злаякісними новоутвореннями, великим хірургічним втручанням) та артеріальними (гіпертензія, гіперліпідемія) тромбоемболіями, також, імовірно, будуть враховані.

Особливу увагу потрібно зосередити на розробці специфічних педіатричних критеріїв АФС і постійному вдосконаленні лабораторних методів діагностики пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію.

### Висновки

**АФС – це тромбоз-асоційоване автоімунне захворювання, спричинене автоантитілами, здатними розпізнавати фосфоліпіди клітинної поверхні та білки, що їх зв'язують. Результатом цього стає підвищений ризик тромботичних епізодів, акушерсько-гінекологічної патології та інших автоімунних або запальних ускладнень. Антагоністи вітаміну К залишаються оптимальним лікуванням для більшості пацієнтів із тромботичним АФС; вони, згідно із сучасними дослідженнями, є ефективнішими за прямі пероральні антикоагулянти. Крім антикоагулянтів і антиагрегантів, науковці пропонують додаткові потенційні терапевтичні стратегії, спрямовані на компоненти вродженої імунної системи, зокрема систему комплементу. Серйозний інтерес у лікуванні АФС у дослідників викликає гіпотетична роль імуномодулювальної терапії.**

За матеріалами: Knight J.S., Branch D.W. et al. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023; 380. doi: 10.1136/bmj-2021-069717 (Published 27 February 2023).

Адаптований переклад з англ. **Марії Неляпіної**





**ХС - ЛПНЩ**



# КОНТРОЛЬ РІВНЯ ЛІПІДІВ

Велика доказова база клінічних досліджень (проект Galaxy)

Широкий діапазон доз (10 мг, 20 мг)

Простота використання 1 раз на день

Гідрофільний розувастатин – мінімальний метаболізм за участю системи цитохрому P450

Біологічна еквівалентність оригінальному препарату





# Багаторічний досвід використання гіполіпемічної терапії: ефективність та безпека

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ), ключовою патогенетичною ланкою яких є атеросклероз, залишаються основною причиною смерті та інвалідності в усьому світі. Відомо, що основний фактор ризику атеросклерозу – це дисліпідемія, зокрема порушення показників холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ); препаратами вибору, що ефективно нормалізують ХС ЛПНЩ, є статини. Їхня дія уповільнює прогресування атеросклерозу та зменшує ймовірність серцево-судинних (СС) подій і летальних випадків.**

Статини – основні препарати, рекомендовані для гіполіпемічної терапії, а також проти атеросклеротичних ССЗ (АСССЗ). Навіть з появою різноманітних нових гіполіпемічних препаратів статус статинів як наріжного каменя для лікування АСССЗ залишається незмінним через їхню важливу профілактичну та терапевтичну роль у клінічній практиці. Метааналіз показав, що статини можуть знизити смертність від усіх причин на 9%, ризик інфаркту міокарда (ІМ) – на 29% та інсульту – на 14%. У 2017 році Європейське товариство атеросклерозу оприлюднило Консенсусну заяву щодо причинності ХС ЛПНЩ; сьогодні в багатьох рекомендаціях стосовно ліпідів крові розглядають ХС ЛПНЩ як основну мішень для профілактики та лікування АСССЗ.

## Статини як препарати для боротьби з атеросклерозом

Роль статинів у запобіганні прогресуванню атеросклерозу продемонстровано в низці великих досліджень, у яких, зокрема, вивчали вплив розувастатину на стан коронарної атеросклерозу та характеристики комплексу інтима-медіа. Останніми роками дослідження показали, що, крім зниження холестерину, статини реалізують антиатеросклеротичну дію й іншими шляхами (рис.).

## Вторинна профілактика АСССЗ

**Пацієнти з ІХС.** Під час проведення багатьох клінічних досліджень отримано дані про клінічні переваги статинів у пацієнтів на різних стадіях і з різними типами ІХС. У результаті переваги терапії статинами були розширені від стабільної ІХС до гострих коронарних синдромів і від консервативного медикаментозного лікування до хірургічної та інтенсивної терапії. За результатами дослідження 4S і пізніших випробувань підтверджено переваги статинів у популяції зі стабільною ІХС з підвищеним рівнем холестерину чи без такого.

**Пацієнти з ішемічним інсультом / транзиторною ішемічною атакою (ТІА).** Застосування статинів відіграє важливу

роль у вторинній профілактиці та гострій фазі інсультів. У дослідженні Heart Protection Study (HPS) спостерігалось значуще зниження (на 20%) частоти будь-якої великої судинної події серед пацієнтів із уже наявним цереброваскулярним захворюванням. У дослідженні вторинної профілактики пацієнтів з ішемічним інсультом / ТІА вчені з'ясували, що статини можуть знизити ризик першого рецидиву інсульту та загальний ризик кардіо- і цереброваскулярних подій.

**Пацієнти із захворюваннями периферичних артерій (ЗПА).** Терапія статинами є важливим втручанням у хворих із ЗПА, яке може знизити загальну смертність, а також імовірність розвитку тяжких СС-подій після ревазуляризації.

## Первинна профілактика АСССЗ

**Застосування при гіпертензії та дисліпідемії.** Пацієнти з артеріальною гіпертензією є основною популяцією для лікування АСССЗ. Зниження ХС ЛПНЩ і артеріального тиску є край важливим фактором профілактики та лікування ССЗ. Три інтервенційні дослідження з первинної профілактики рівня ліпідів у крові серед пацієнтів із гіпертензією показали, що статини надають значні переваги для СС-системи на додаток до суворого контролю артеріального тиску.

**Застосування в разі цукрового діабету та дисліпідемії.** Ризик виникнення та смерті від АСССЗ значно вищий у хворих на цукровий діабет. Деякі дослідження показують, що дисліпідемія чинить найбільший вплив на ризик АСССЗ серед пацієнтів із цукровим діабетом, підкреслюючи важливість контролю ХС ЛПНЩ. Під час проведення дослідження CARDS стало відомо, що зниження ХС ЛПНЩ за допомогою статинів може істотно знизити ризик СС-подій. Це узгоджується з результатами метааналізу за участю значної кількості пацієнтів із цукровим діабетом.

**Призначення груп населення з низьким і помірним ризиком.** У ході досліджень JUPITER і HOPE-3 стало відомо, що статини мають переваги для СС-системи в пацієнтів із низьким ризиком АСССЗ. Після зниження ХС

ЛПНЩ до рекомендованого в настановах ризик СС-подій та смертей значно знизився, а це свідчить про те, що хворі лише з підвищеним рівнем біомаркерів запалення, як-от С-реактивний білок, також можуть отримати користь від терапії статинами. Дослідження HOPE-3, у якому брали участь пацієнти з ризиком серйозних СС-подій без підвищення ХС ЛПНЩ, також продемонструвало СС-переваги статинів у групі хворих із лише проміжним ризиком.

## Призначення в окремих групах населення

Зі стрімким зростанням призначення статинів групам низького та помірному ризику сьогодні існує значний досвід використання цих препаратів у різних вікових групах, пацієнтами без АСССЗ і з високим ризиком.

**Люди літнього віку.** Дослідження PROSPER продемонструвало, що в пацієнтів віком 70-82 роки (незалежно від наявності початкової ІХС або рівня ХС ЛПНЩ) статини значно знижували ризик СС-подій. Опитування пацієнтів віком  $\geq 65$  років без ССЗ (n=1 391 616) показало, що використання статинів пов'язано зі зниженням загальної смертності після середнього періоду спостереження 7,5 років. За результатами проведення іншого метааналізу підтверджено, що застосування статинів у первинній профілактиці ССЗ у пацієнтів літнього віку значно знижує ризик ІМ, інсульту та смерті.

**Пацієнти із серцевою недостатністю (СН).** Дослідження CORONA – перша великомасштабна робота, що досліджує переваги статинів у пацієнтів із СН. Хоча комбінована кінцева точка з боку СС-системи була негативною, ризик госпіталізації через ССЗ виявився значно зниженим. Метааналіз 17 випробувань показав, що застосування статинів у пацієнтів із СН значно знижує ризик смерті від усіх причин і госпіталізації, пов'язаної з ССЗ.

## Профіль безпеки

Загалом статини мають сприятливий профіль безпеки; серйозні побічні ефекти виникають рідко. Навіть

у пацієнтів із захворюваннями печінки, як-от неалкогольна жирова дистрофія печінки чи хронічний гепатит С, статини істотно не підвищують ризику ураження печінки і проводять рутинні тести для оцінки функції гепатобілярної системи не потрібно. Ризик виникнення статин-асоційованих м'язових симптомів не перевищує 1%, частота тяжких ушкоджень м'язів становить  $<0,1\%$ . Статини чинять помірний вплив на рівень гемоглобіну А1с (HbA1c), зазвичай без клінічного значення.

Як зазначено в заяві Американської асоціації кардіологів, СС-переваги статинів значно переважають занепокоєння щодо безпеки.

## Статини в провідних клінічних настановах

Протягом багатьох років рекомендацій щодо ліпідів крові статини залишаються найкращим вибором серед ліпідознижувальних препаратів, рекомендованих у настановах країни та за кордоном; вони широко використовуються для первинної та вторинної профілактики АСССЗ.

У нещодавно опублікованих рекомендаціях стосовно керування рівнями ліпідів (2023) наголошується, що статини – важлива ланка ліпідознижувальної терапії. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) щодо лікування дисліпідемії (2019) рекомендовано призначати найвищу переносиму дозу статину для досягнення певної цілі ХС ЛПНЩ.

## ВИСНОВКИ

- Статини наявні в клінічній практиці вже декілька десятиліть. За цей час проведено багато досліджень щодо СС-наслідків для різних типів статинів у значній кількості пацієнтів. Такі випробування закріпили основну роль статинів у зниженні рівня холестерину, профілактиці СС-подій.

- Статини мають сприятливий профіль безпеки; серйозні побічні ефекти за їхнього прийому виникають рідко. СС-переваги статинів значно переважають занепокоєння щодо безпеки їхнього прийому.

- Статини рекомендовані провідними міжнародними настановами і широко використовуються для первинної та вторинної профілактики АСССЗ.

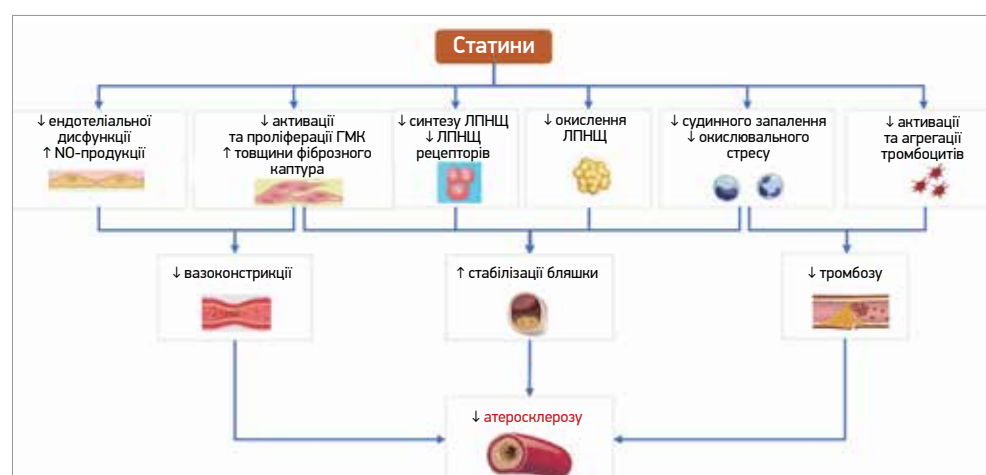


Рис. Антиатерогенні механізми статинів

Примітка: NO – оксид азоту.

## ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України присутній препарат Розістер® («Київський вітамінний завод»), активною речовиною якого є розувастатин – один із найбільш вивчених статинів, що застосовується у клінічній практиці  $\geq 15$  років. Його терапевтичний ефект досягається протягом 1-го тижня застосування, а 90% максимального ефекту спостерігається вже через 4 тижні.

Відомо, що розувастатин забезпечує суттєвіше зниження рівня ХС ЛПНЩ, ніж інші статини, що дозволяє досягти цільового рівня в більшій кількості пацієнтів (Nicholls S.J. et al., 2010). Крім того, препарат сприятливо впливає на інші компоненти ліпідного профілю: знижує рівень ТГ у плазмі крові, підвищує рівень ХС ЛПВЩ (Hu M., Tomlinson B., 2013). Його прийом рідше, ніж застосування інших статинів, супроводжується розвитком таких побічних ефектів, як дисфункція печінки, міопатія і гостра ниркова недостатність (Hippisley-Cox J., Coupland C., 2010).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Юлія Котиківич



# Ускладнення артеріальної гіпертензії у вигляді порушення серцевого ритму. Що трапляється найчастіше?



О.М. Романова

28-29 листопада минулоріч в онлайн-режимі відбулася науково-практична конференція «Артеріальна гіпертензія (АГ) у практиці сімейного лікаря». Чималу увагу було приділено питанням ускладнень АГ, із-поміж яких до найчастіших і найзагрозливіших для життя належать порушення серцевого ритму. Про місце та роль своєчасної превенції фібриляції передсердь (ФП) на тлі АГ та оптимізацію фармакологічної підтримки таких пацієнтів розповіла старший науковий співробітник відділу аритмій серця ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Олена Миколаївна Романова.

## Роль АГ як фактора ризику ФП

На початку своєї доповіді Олена Миколаївна зазначила, що відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2020) АГ вважається одним із головних чинників розвитку ФП, який впливає на її виникнення, клінічний перебіг і можливі ускладнення (табл. 1).

ФП найбільш притаманна літнім людям. Так, середній вік виявлення ФП в європейській медичній практиці становить  $\approx 68$  років. Натомість в Україні цей показник є нижчим (насамперед через більш раннє діагностування ФП). В американському дослідженні, де взяли участь 2 556 839 пацієнтів із ФП, виявили, що 84% мають  $\geq 3$  супутні хронічні захворювання, а 57% –  $\geq 5$  супутніх хронічних захворювань (Arret et al., 2014).

До групи найпоширеніших соматичних патологій в осіб із ФП належать АГ (84,5%), гіперліпідемія (64,4%), ішемічна хвороба серця (63,5%), серцева недостатність (50,9%), анемія (43,0%), артрит (41,7%), цукровий діабет (37,1%), хронічна хвороба нирок (34,4%), ХОЗЛ (23,8%), катаракта (22,6%).

## Рекомендації щодо діагностики та тактики лікування пацієнтів із ФП

Для діагностики та менеджменту ФП рекомендується користуватися чинними настановами Європейського товариства кардіологів, розробленими за участю Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів (2020) (табл. 2).

Слід ураховувати, що АГ суттєво підвищує ризик інсульту, системної емболії та кровотеч в осіб із ФП, тому для позапланового скринінгу пацієнт не обов'язково повинен мати клінічно виражені симптоми або скарги на порушення серцевого ритму.

## Ефективність стратегій скринінгу пацієнтів із ФП

О.М. Романова акцентувала увагу на існуванні сучасних стратегій скринінгу ФП у пацієнтів, які страждають на АГ (табл. 3).

У сучасній кардіологічній практиці існує значна кількість методів моніторингу та контролю пацієнтів із ФП, проте верифікацію діагнозу слід здійснювати лише за допомогою електрокардіографічного обстеження під

Таблиця 1. Фактори ризику ФП

Фактори, які можливо модифікувати	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• АГ</li> <li>• Клапанні ураження</li> <li>• Серцева недостатність</li> <li>• Коронарна хвороба серця</li> <li>• Судинна патологія (субклінічний атеросклероз)</li> <li>• Гострі патології, хірургічні втручання</li> <li>• Цукровий діабет / предіабет</li> <li>• Хронічна хвороба нирок</li> <li>• Запальні захворювання</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)</li> <li>• Синдром обструктивного апное уві сні (ОАС)</li> <li>• Куріння</li> <li>• Відсутність моніторингу показників ліпідного профілю</li> <li>• Ожиріння</li> <li>• Відсутність належної фізичної активності / надмірна фізична активність</li> <li>• Вживання алкоголю</li> </ul>
Фактори, які неможливо модифікувати	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генетична схильність</li> <li>• Вік</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чоловіча стать</li> <li>• Етнічна приналежність (не європейська)</li> </ul>

Таблиця 2. Рекомендації щодо діагностики та ведення ФП (Європейське товариство кардіології, Європейська асоціація кардіоторакальних хірургів, 2020)

Рекомендація	Клас рекомендації
Позаплановий скринінг на ФП рекомендується пацієнтам із гіпертензією	I
Виявлення та контроль факторів ризику і супутніх захворювань рекомендуються як невід'ємна частина лікування пацієнтів із ФП	I
Щоб зменшити ступінь тяжкості та вираженість симптомів, рекомендується зміна способу життя і терапія, спрямована на інтеркурентні захворювання	I
Позаплановий скринінг на ФП слід рекомендувати пацієнтам із синдромом ОАС	Ila

Таблиця 3. Види скринінгу ФП у пацієнтів, що страждають на АГ

Вид скринінгу	Визначення	Приклади
Опортуністичний (скринінг за зверненням)	Проводиться в межах будь-якого клінічного контакту з пацієнтом	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ планова консультація лікаря</li> <li>✓ клієнти аптеки</li> <li>✓ контакт із медичним персоналом, під час якого можна перевірити частоту пульсу</li> </ul>
Систематичний (постійний)	Проводиться завжди (незалежно від медичних контактів або потреб пацієнта)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ популяційна програма скринінгу</li> <li>✓ систематичний оздоровчий скринінг під час оздоровчих кампаній</li> </ul>
Скринінг у групах ризику	Проводиться в осіб, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА) раніше	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ внутрішньогоспітальний скринінг</li> <li>✓ моніторинг після виписки зі стаціонарного лікування</li> </ul>

Таблиця 4. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Фактор ризику	Бал
Симптоми серцевої недостатності чи зниження фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка або гіпертрофічна кардіоміопатія	1
АГ <sup>a</sup>	1
Вік $\geq 75$ років	2
Цукровий діабет <sup>b</sup>	1
Перенесений інсульт або ТІА чи інша тромбоемболічна подія <sup>c</sup>	2
Судинне захворювання <sup>d</sup>	1
Вік 65-74 роки	1
Жіноча стать <sup>e</sup>	1

Примітки: <sup>a</sup> АГ у спокої  $>140/90$  мм рт. ст. під час  $\geq 2$  вимірювань, проведених у різних ситуаціях, або пацієнт приймає гіпотензивні препарати; <sup>b</sup> глікемія натще  $>125$  мг/дл (7 ммоль/л) або застосування пероральних цукрознижувальних засобів та/або інсуліну; <sup>c</sup> ангіографічно значуща коронарна хвороба, перенесений інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій на тлі атеросклерозу, атеросклеротична бляшка в аорті; <sup>d</sup> збільшує ризик у разі наявності  $\geq 1$  іншого фактора ризику.

Таблиця 5. Шкала HAS-BLED

АГ <sup>a</sup> (Hypertension)	1
Порушення функції нирок <sup>b</sup> або печінки <sup>c</sup> (Abnormal renal and liver function)	1 або 2
Інсульт (Stroke)	1
Кровотеча <sup>d</sup> (Bleeding)	1
Нестабільний показник МНІ (INR) <sup>e</sup> (Labile INRs)	1
Літній вік, тобто $>65$ років (Elderly)	1
Лікарські засоби <sup>f</sup> або алкоголь (Drugs or alcohol)	1 або 2

Примітка: висоний ризик кровотеч згідно зі шкалою HAS-BLED складає  $\geq 3$  бали.



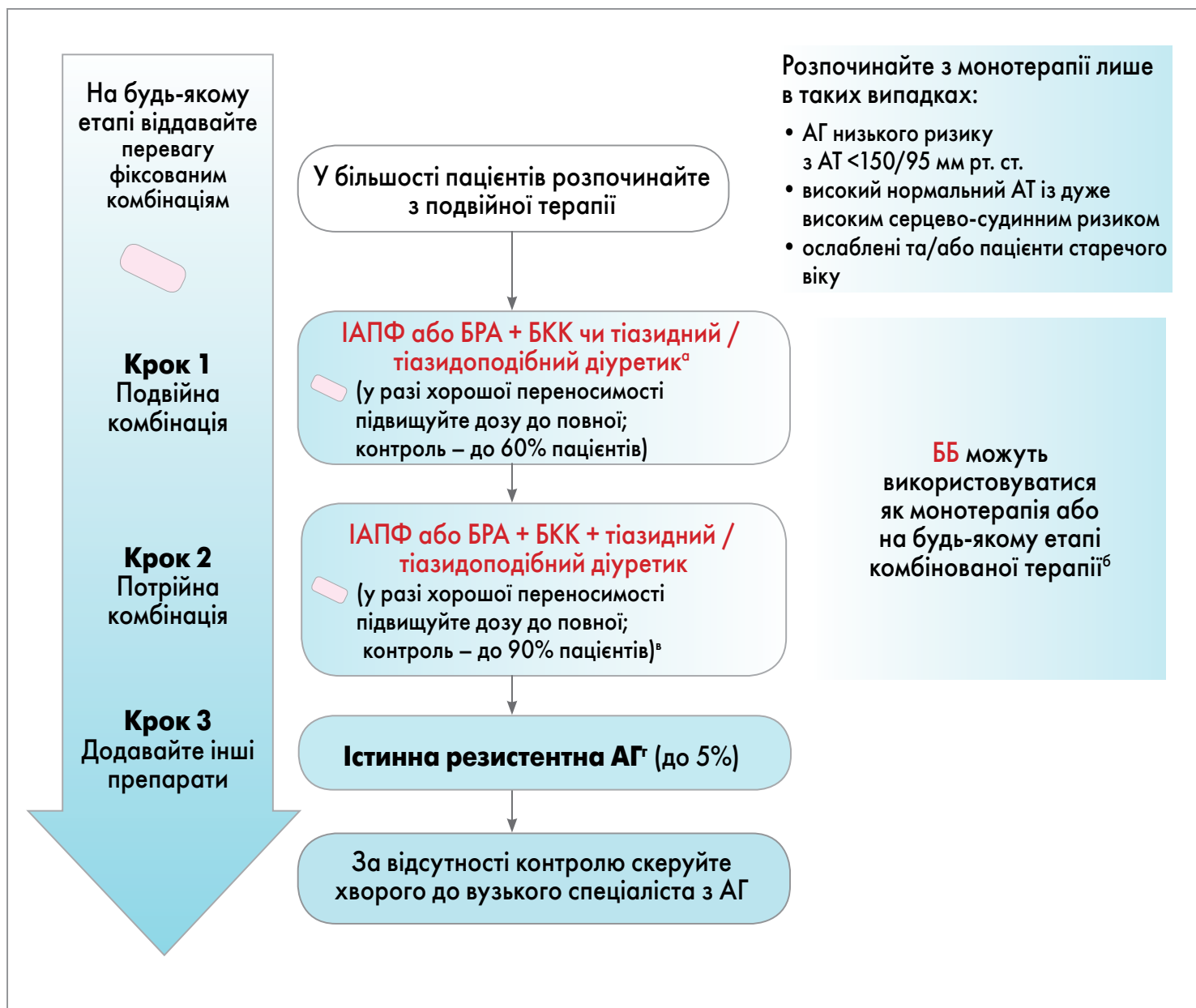


Рис. Загальна стратегія зниження АТ у пацієнтів з АГ

Примітки: <sup>а</sup> застосування діуретиків: розгляньте перехід на петльовий діуретик, якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 30-45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, призначте петльовий діуретик; <sup>б</sup> БКК слід призначати як терапію відповідно до рекомендацій та за низки певних патологічних станів; <sup>г</sup> контроль з досягненням показника <140/90 мм рт. ст.; <sup>д</sup> коли САТ складає ≥140 або ДАТ ≥90 мм рт. ст. за умови, що було застосовано 3-компонентну комбінацію блокатора РААС (ІАПФ або БРА), БКК і тіазидного / тіазидоподібного діуретика в максимальних рекомендованих та переносимих дозах, а також за умови, що адекватний контроль АТ підтверджено амбулаторним моніторингом або (за його недоступності) домашнім моніторингом; різні причини псевдорезистентної АГ (зокрема, незадовільна прихильність до лікування) та вторинну гіпертензію було виключено.

наглядом кваліфікованого фахівця. Відомо, що в європейських країнах поширеність ФП зростає пропорційно віку пацієнта, який становить 78,5 року, тоді як в Україні цей показник є нижчим на 10 років (Di Carlo A. et al., 2019). Також Олена Миколаївна наголосила на прямій кореляції молодого віку хворого та генетичній схильності до розвитку і прогресування ФП, ускладненням якої є інсульт, системна емболія, серцева недостатність.

✓ етап В – контроль симптомів;  
✓ етап С – моніторинг факторів ризику та попередження серцево-судинних захворювань.

На етапі А найважливішим завданням є оцінка ризику розвитку кровотеч у пацієнта із ФП, що може бути здійснено шляхом застосування шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 4) та HAS-BLED (табл. 5), які доповнюють одна одну. Низький ризик інсульту згідно зі шкалою

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 балів (чоловіки) або 1 бал (жінки). На етапі В найважливішим завданням є зберегти в пацієнта із ФП синусовий ритм. Для цього застосовується стратегія «таблетка в кишені». В Україні для фармакологічної кардіоверсії використовують такі препарати, як флекаїнід, пропафенон, результат дії яких варто оцінити в стаціонарних умовах через 24 год.

Спікерка зауважила, що хворим, у яких кратність пароксизмів

ФП є частішою, ніж 1 р/міс, слід призначати антиаритмічні препарати, при цьому за умови зниженої ФВ рекомендується прийом аміодарону. За вираженої гіпертрофії міокарда прийом антиаритмічних препаратів суворо протипоказано.

Існує чимало хірургічних методів лікування ФП, зокрема катетерна абляція чи кріодеструкція. Однак навіть за умови застосування радикальних методів рекомендованим є обов'язковий контроль рівня АГ (Santoro et al., 2015).

На етапі С головними вважають контроль та моніторинг супутніх захворювань, зокрема АГ (рис.). Застосування фіксованих комбінацій має свої суттєві переваги на будь-якому кроці.

Також однією із базових умов ефективного моніторингу супутньої серцево-судинної патології вважають контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС). Важливо пам'ятати, що рівень ЧСС >80 уд./хв збільшує ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень. При збільшенні ЧСС на 10 уд./хв серцево-судинний ризик зростає на 16% (Julius S. et al., 2012).

### Доцільність застосування статинотерапії за лікування АГ у пацієнтів із ФП

Відомо, що використання статинів як допоміжної терапії під час лікування АГ на 17% зменшує ризик розвитку ішемічного інсульту та системної емболії, на 7% – геморагічного інсульту, на 15% – транзиторного ішемічного нападу. Крім того, терапія статинами зменшує рівень загальної смертності на 10%.

### Модель медикаментозного управління ФП: ABC

➔ Сьогодні найефективнішою медикаментозною стратегією управління ФП є 3-етапна стратегія ABC:

✓ етап А – прийом антикоагулянту та попередження розвитку інсульту і кровотеч;

### Висновки

- ✓ АГ вважають важливим фактором ризику ФП, який можливо модифікувати.
- ✓ Неконтрольовані АГ і ФП ускладнюють перебіг одна одної та суттєво обтяжують соматичний профіль пацієнта.
- ✓ АГ – незалежний чинник ризику ішемічного та геморагічного інсульту, що має важливе прогностичне значення.
- ✓ Статинотерапію вважають доцільною та ефективною під час лікування АГ.

Підготувала **Марія Неляпіна**



# Можливості агоністів I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів у контролі артеріального тиску

**Артеріальна гіпертензія (АГ) – один з основних факторів ризику смерті та інвалідності в усьому світі. Кількість людей, які живуть з АГ, у період 1990-2019 років подвоїлася із 650 млн до 1,3 млрд (NCD-RisC, 2021). Ця поширена патологія є важливою проблемою громадського здоров'я, оскільки зумовлює інсульт, серцево-судинні захворювання, ураження нирок тощо. Саме тому окрему увагу необхідно зосередити на підходах до лікування терапевтично неконтрольованої АГ.**

Покращення контролю АГ – світовий пріоритет, що постійно наголошується багатьма науковими товариствами. Нещодавно Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у своєму першому в історії звіті також наголошено на нищівному глобальному впливі високого артеріального тиску (АТ) і необхідності його адекватної та ефективної корекції (Mancia et al., 2023; Whelton et al., 2018; Tomaszewski et al., 2019; WHO report, 2023). Відповідно до звіту ВООЗ, 4 із 5 людей з високим АТ отримують неадекватне лікування, незважаючи на надзвичайно різноманітні та відносно легкодоступні терапевтичні ресурси (WHO report, 2023). Останніми десятиліттями терапевтичний контроль АГ демонструє повільний прогрес порівняно з обізнаністю та частотою лікування хворих із гіпертензією (NCD-RisC, 2021; Egan et al., 2021), що досягає ~50% в Європі (Borghetti et al., 2016) і ще менше в східноєвропейських країнах, де складає лише 39% згідно з останніми доступними даними (Dorobantu et al., 2023). Ця проблема потребує рішучих дій, оскільки збереження високого АТ на тлі лікування пов'язано з підвищеним серцево-судинним ризиком (Benetos et al., 2003; Redón et al., 2007). Разом із заходами щодо вирішення соціально-економічних проблем, дотриманням призначеного лікування, корекцією способу життя (Charchar et al., 2023) оптимізація терапевтичних схем є наріжним каменем лікування АГ.

Значення симпатичної нервової системи в патогенезі АГ відомо ще з початку ХХ ст. Наприкінці 1960-х років розроблено потужні ліки, які блокують адренергічний шлях. Однак багато з них, наприклад, центральні антиадренергічні препарати (ЦАП), представлені клонідином, метилдопою, альфа-блокаторами, гангліоблокаторами, блокаторами симпатичних нейронів, пов'язувалися з вираженими побічними ефектами

(Farsang et al., 2003; Fries, 2005). Упродовж 90-х років став доступним до використання клас центральних агоністів рецепторів I<sub>1</sub>-імідазоліну (ІІА), що включають моксонідин і рилменідин (Voorra, Hinderliter, 2018). Незважаючи на їхню ефективність і високу переносимість, на них «падала тінь», яка поступово охопила весь спектр препаратів, що впливають безпосередньо на симпатичну нервову систему, також захоплюючи бета-блокатори з певного моменту (Parati, Esler, 2012).

Увесь клас ЦАП належить до останньої лінії терапії АГ (Whelton et al., 2018; Unger et al., 2020; Williams et al., 2018). Проте доведено, що агоністи ІІА були однаково ефективними та безпечними за використання в монотерапії (Filastre et al., 1988; Galley et al., 1988), тому групою дослідників проведено багатоцентрове обсерваційне проспективне дослідження з метою оцінки впливу агоністів ІІА, які використовуються сьогодні, на рівень АТ при додаванні до наявних антигіпертензивних терапевтичних схем.

До випробування залучили 391 хворого з неконтрольованою АГ, які вже приймали щонайменше 2 антигіпертензивні препарати. До досліджуваної групи увійшли 333 особи, яким до наявного лікування додали ЦАП, решті (58 хворим) – будь-який інший терапевтичний клас антигіпертензивних препаратів (група контролю). Клас ЦАП був представлений рилменідином і моксонідином.

Загальна частота нормалізації АТ після зміни в лікуванні становила 40,7% (159/391). У пацієнтів із неконтрольованою АГ, які вже приймають щонайменше 2 антигіпертензивні препарати, додаткове призначення агоніста ІІА-рецепторів (рилменідину чи моксонідину) забезпечило нормалізацію АТ у 43% пацієнтів порівняно із 26% контрольної групи в разі будь-яких інших змін у лікуванні (p<0,01). Наявність цього класу препаратів

у схемі лікування була значущим предиктором кращого контролю АТ. Переносимість ЦАП-ІІА була дуже хорошою порівняно з іншими терапевтичними схемами, в яких вони не застосовувалися, зі значною перевагою щодо зменшення головного болю та гіперемії обличчя.

Моксонідин і рилменідин діють переважно на центральні ІІА-рецептори, а також чинять незначний вплив на альфа-2 рецептори, відповідальні за побічні ефекти I покоління ЦАП [21]. Антигіпертензивний ефект ЦАП-ІІА полягає у зниженні судинного опору при збереженні ЧСС і серцевого викиду (Messerli, 2000; Reid, 2000; Safar, 1989; Schäfer et al., 1995; Szabo, 2002; Sica, 2007). Додатковий механізм їхньої дії полягає у пресинаптичному гальмуванні вивільнення нейротрансмітера з постгангліонарних симпатичних нейронів (Schäfer et al., 1995). Ефективність моксонідину та рилменідину щодо зниження АТ перевірено в порівняльних дослідженнях із багатьма іншими антигіпертензивними засобами, як-от клонідин, альфа-метилдопа, діуретики, альфа-блокатори, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів (БКК), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (Filastre et al., 1988; Galley et al., 1988; Koldas et al., 2003); також є дослідження, в яких вивчали їхні ефекти в поєднанні з іншими класами антигіпертензивних препаратів із використанням ЦАП-ІІА як початкової терапії (Fries, 2005; Pillion et al., 1994).

У поточному обсерваційному проспективному дослідженні спостерігали за хворими з неконтрольованою АГ, які приймали щонайменше 2 антигіпертензивні препарати після зміни їхнього терапевтичного режиму з метою покращення контролю АТ. У більшості випадків початкове лікування включало іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину, БКК, тіазидоподібні діуретики в різних комбінаціях. Додавання нового

препарату відбулося на третьому кроці лікування, а також на другому, коли один із трьох класів препаратів, які зазвичай призначаються, доведено погано переносився. У хворих, для яких втручання полягало в додаванні нового класу препарату, порівнювали переваги введення ЦАП із додаванням препаратів будь-яких інших класів.

Одним із неочікуваних спостережень під час цього дослідження стало те, що лікарі віддавали перевагу ЦАП-ІІА замість спіронолактону в разі потреби кращого контролю АГ. Це було несподіванкою, оскільки, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації гіпертензії (ESH), на момент проведення випробування саме цей клас препаратів був виключений з основних терапевтичних рекомендацій, а спіронолактон вважався препаратом першої лінії для додавання до терапевтичного режиму за неможливістю досягнути цільового АТ іншими класами лікарських засобів (Williams et al., 2018). Дослідження PATHWAY-2 показало перевагу спіронолактону порівняно з біспрололом, доксазозином або плацебо, додаючи його як четвертий препарат до лікування хворих з очевидно резистентною АГ (Williams et al., 2015). Однак спіронолактон має незадовільний профіль переносимості (сприяє розвитку мастодинії, гінекомастії, гіперкаліємії, спричиняє сексуальну дисфункцію в чоловіків); його призначення слід уникати в хворих із прогресувальною хронічною хворобою нирок (ХХН) із рівнем швидкості клубочкової фільтрації ≤30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (Mancia et al., 2023). Все це, як демонструють результати досліджень, може бути причиною небажання лікарів призначати спіронолактон. Так, в опитуванні, проведеному в США, лише 9% хворих з явно резистентною АГ отримували спіронолактон (Cagey et al., 2019). З іншого боку, ЦАП-ІІА мають перевагу, оскільки для них характерна оптимальна серцева та ниркова переносимість (Koldas et al., 2003; Luccioni, 1995; Aparicio et al., 1994), а також вони є метаболічно нейтральними (De Luca et al., 2000). У цьому дослідженні ЦАП попередньої генерації не були терапевтичною опцією через їхні відомі побічні ефекти. Не менш важливим є те, що це дослідження було



зосереджено не на хворих із резистентною АГ, а на особах із терапевтично неконтрольованою АГ. Ефект змін у фармакологічному підході не зазнавав дії інших факторів, що, як відомо, впливають на рівень і контроль АТ, як-от демографічні, соціально-економічні, деякі фактори способу життя або супутні захворювання, оскільки вони були схожими між обома групами дослідження. Варто також зазначити, що продемонстроване дослідження не оцінювало впливу споживання солі чи алкоголю прицільно, а прихильність до лікування оцінювалася зі слів хворих.

Висока ефективність ЦАП-ІІА може бути пов'язана з тим, що вони протидіють вираженій патогенній ланці АГ. Активація симпатичної нервової системи спостерігається в 40-65% хворих на АГ, посилюючись за вираженого підвищення АТ, а також при формах АГ, пов'язаних з ожирінням, цукровим діабетом (Esler et al., 2006), ХХН (Converse et al., 1992), синдромом апное уві сні (Watanabe et al., 1992), стресом, тривожністю (Ferrier et al., 1993; Noll et al., 1996; Inoue et al., 2021). Для деяких із цих станів користь від застосування ЦАП-ІІА вже було доведено (Pillion et al., 1994; Esler et al., 2004).

До теперішнього часу ефективність застосування препаратів ЦАП-ІІА була проаналізована переважно в монотерапії (незалежно від прийому інших класів антигіпертензивних засобів).

Новизна цього дослідження полягає у тому, що з його допомогою оцінюються ефекти ЦАП-ІІА із загальноживаними антигіпертензивними засобами. Його результати свідчать на користь перегляду місця центральних агоністів ІІА в схемі лікування хворих із неконтрольованою гіпертензією на основі їхньої ефективності та безпечності в поєднанні з основними, рекомендованими чинними настановами, класами антигіпертензивних препаратів.

Вони можуть бути чудовим терапевтичним варіантом на будь-якій стадії АГ, якщо один із рекомендованих класів препаратів не переноситься (або на додачу до них), особливо при клінічних формах гіпертензії з високим ступенем активації симпатичної нервової системи, зокрема таких, що пов'язані з ожирінням, цукровим діабетом, ХХН, апное під час сну чи стресом.

Підготувала Людмила Суржко



## ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні моксонідин європейського виробництва представлено фармацевтичною компанією «Вьорваг Фарма» під назвою Моксогама®. 1 таблетка містить 0,2; 0,3 або 0,4 мг моксонідину, що дозволяє зручно титрувати дозу в межах вивченого терапевтичного діапазону. Прийом лікарського засобу Моксогама® необхідно розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг/добу.

Якщо терапевтичний ефект недостатній, через 3 тиж дозу необхідно збільшити до 0,4 мг. У такій дозі препарат можна приймати як 1 р/добу, так і з розподілом на 2 прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом подальших 3 тиж корекція АТ недостатня, дозу можна збільшити до максимальної – 0,6 мг, яку слід застосовувати в 2 прийоми.

Не можна перевищувати разової дози 0,4 мг і добової дози 0,6 мг.

# Моксогама®

МОКСОНІДИН таблетки 0,2 мг • 0,3 мг • 0,4 мг | №30

## ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

## У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ<sup>1</sup>

- ▶ Зменшує вираженість мікроальбумінурії<sup>2</sup>
- ▶ Позитивний вплив на вуглеводний обмін<sup>3,4</sup>
- ▶ Варіабельність дозування<sup>5</sup>



1. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension. Adis International Limited, Auckland, New Zealand 2007. 2. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc Drugs Ther 1998 Oct; 12:463-7. 3. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Uelares Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // J Clin Basic Cardiol 2004; 7:19-25. 4. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // J Hypertens Suppl 1999; 17, 5. Інструкція для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МОКСОГАМА®. Фармакотерапевтична група. Антидренергічні засоби з центральним механізмом дії. Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання: артеріальна гіпертензія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла або синоатриальна блокада серця, брадикардія (менше 50 ударів за хвилину у стані спокою), Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня. Тяжке ураження функції нирок. Ангіоневротичний набряк в анамнезі. Тяжке захворювання печінки. Випитість, період годування груддю. Моксогама® не рекомендується для лікування дітей та підлітків віком до 16 років. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Лікування слід розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг. Якщо терапевтичний ефект недостатній, через три тижні дозу можна збільшити до 0,4 мг. Цю дозу можна приймати за один раз (вранці) або ділити на два прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом наступних трьох тижнів результати незадовільні, дозу можна збільшити максимум до 0,6 мг, приймати у два прийоми, вранці та ввечері. Разова доза 0,4 мг моксонідину та добова доза 0,6 мг моксонідину не повинні перевищуватися. Побічні ефекти. Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенія. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертіго, сонливість, неприємність, свербіж; з боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. З боку органів зору та лабіриту: дзвін у вухах. З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк. З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у ший. Психічні порушення: безсоння, знервованість. Загальні порушення: астенія, набряк. РЛ. МОЗ України №UA/6103/01/01, UA/6103/01/02, UA/6103/01/03. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

**wörwag**  
PHARMA

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua.

# Контроль глікемії у невідкладній кардіології

У червні минулоріч відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», присвячена сучасним аспектам діагностики та лікування гострої серцево-судинної патології. Чималу увагу було приділено питанням контролю ключових показників гомеостазу, які значною мірою впливають на подальший прогноз і виживаність таких пацієнтів. Лікар спеціалізованого відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і реанімації кардіологічного профілю ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ) Анастасія Валеріївна Немирська присвятила свою доповідь проблемі порушень метаболізму глюкози, їхній корекції за невідкладних станів.

Доповідачка зазначила, що серед пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) порушення метаболізму глюкози є доволі поширеним явищем. Згідно з даними ESC/EASD, з-поміж осіб, яких госпіталізують з ГКС, 30-40% мають цукровий діабет (ЦД) 2 типу, 30-40% – інсулінорезистентність, 50% – гіперглікемію.

## Чому небезпечна гіперглікемія в невідкладній кардіології?

Гіперглікемія при надходженні асоціюється з гіршим прогнозом і виживаністю. Це пов'язують з розвитком мікросудинної дисфункції та погіршенням перфузії міокарда. Гостра гіперглікемія зумовлює скорочення періоду напіврозпаду фібриногену й агрегацію тромбоцитів, а також підвищення рівнів фібринопептиду А, фрагментів протромбіну, фактора VII, що свідчить про підвищену активацію протромботичних факторів.

На тлі гіперглікемії у пацієнтів із ГКС та елевацією сегмента ST спостерігається нижча частота спонтанної реперфузії. Окрім того, в хворих із гіперглікемією частіше розвивається синдром no-reflow під час проведення стентування. Ризик смерті пацієнтів із ГКС тісно пов'язаний з рівнем гіперглікемії при госпіталізації. Так, зростання рівня 30-денної та річної смертності спостерігається вже за показників глікемії, що перевищують 110 мг/дл (рис. 1).

Цікаво, що за показників глікемії <120 мг/дл при надходженні смертність у пацієнтів із ЦД є вищою порівняно із хворими без діабету. Втім, за показників глікемії >120 мг/дл смертність у пацієнтів без діабету зростає набагато швидше, суттєво перевищуючи відповідні показники хворих із ЦД (рис. 2).

Спікерка зауважила, що своєчасний контроль глікемії покращує прогноз виживаності пацієнтів – це продемонстровано дослідженням DIGAMI, тобто введення на 1-шу добу гострого інфаркту міокарда хворим із ЦД суміші глюкози, інсуліну, калію із подальшим режимом багатодозового підшкірного введення інсуліну сприяє стійкому покращенню контролю рівня глюкози, зниженню смертності на 29% через 1 рік.

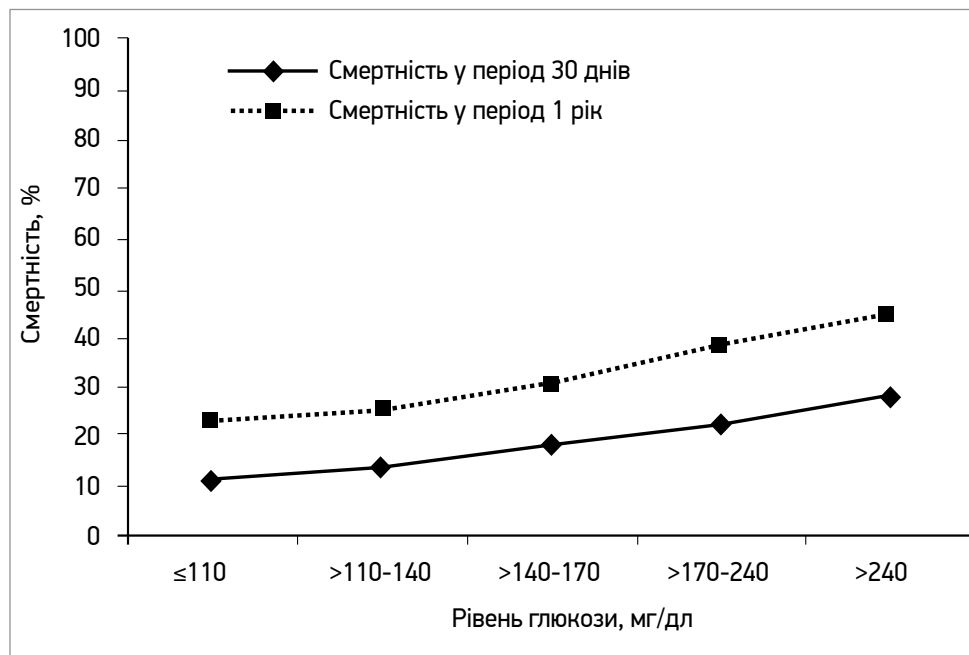


Рис. 1. Смертність залежно від рівня глюкози при надходженні в 30-денний термін і впродовж 1 року

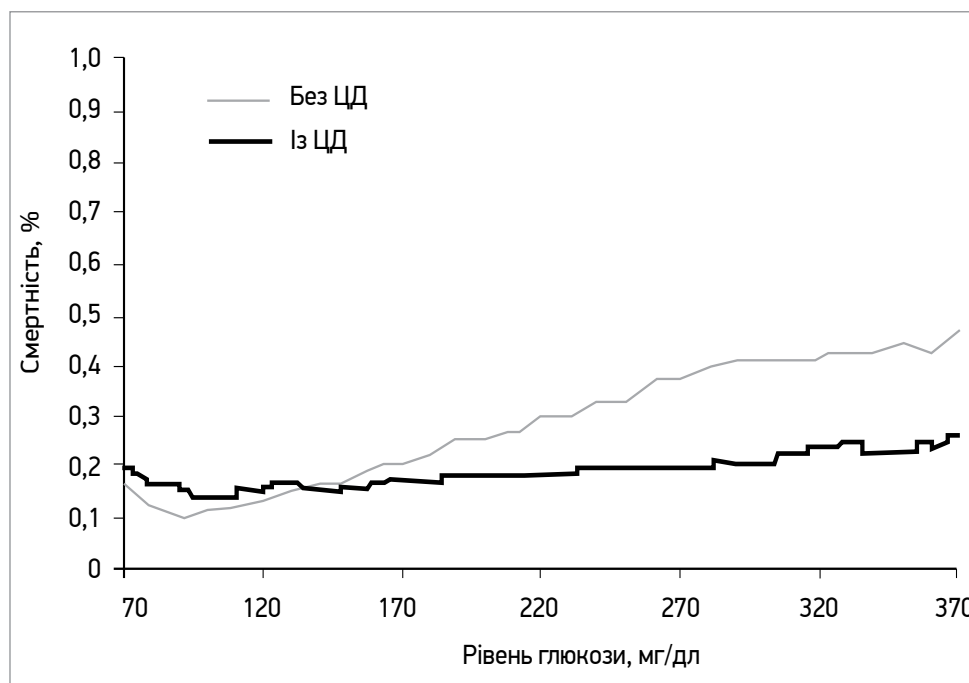


Рис. 2. Смертність залежно від рівня глюкози в пацієнтів із ЦД і без нього в 30-денний термін (Deedwania P. et al., 2008)

● У клінічних настановах рекомендований цільовий рівень глюкози в крові – між 140 і 180 мг/дл (7,8 і 10 ммоль/л) для більшості пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ

### Пацієнти з рівнем глікемії >10 ммоль/л

Недостатнє пероральне або парентеральне харчування

Достатнє пероральне харчування

Підхід Basal Plus  
Базальний інсулін  
0,1-0,15 Од/кг/добу  
Доповнення дози за ковзною шкалою  
Корекція дози базального інсуліну за потреби

Базальний прандіальний боліус (режим)  
Загальна добова доза  
0,2-0,3 Од/кг/добу  
базальний, боліусний

Рис. 3. Інсулінотерапія в хворих із ЦД, госпіталізованих до відділень реанімації

## Контроль рівня глікемії у пацієнтів із ГКС

Гіперглікемія за ГКС може бути наслідком стресорних реакцій організму, оскільки не всі пацієнти з рівнем глюкози крові >11,0 ммоль/л мають ЦД. У відповідь на активацію симпатoadреналової системи також можуть спостерігатися випадки гіпоглікемії, наслідки якої є досить серйозними. Отже, визначення рівня глюкози під час госпіталізації – важливий захід для запобігання тяжким ускладненням.

## Цукрознижувальна терапія для хворих із ГКС

Доповідачка зазначила, що цукрознижувальну терапію варто розглянути, якщо рівень глюкози >10,0 ммоль/л. Контроль глікемії здійснюють препаратами інсуліну: базальним і короткотривалої дії.

Цільовий рівень глюкози крові, рекомендований у клінічних настановах, знаходиться в межах 7,8-10 ммоль/л для більшості пацієнтів ВІТ. Розрахунок доз базального інсуліну для різних категорій хворих, госпіталізованих до ВІТ, представлено на рисунку 3.

У пацієнтів із високим рівнем глюкози не завжди достатньо лише базального інсуліну, адже виникає потреба використовувати інсуліни швидкої дії. Хворим, госпіталізованим до ВІТ, рекомендовано вводити інсуліни швидкої дії внутрішньовенно (тривало за допомогою інфузому). З огляду на стан периферійного



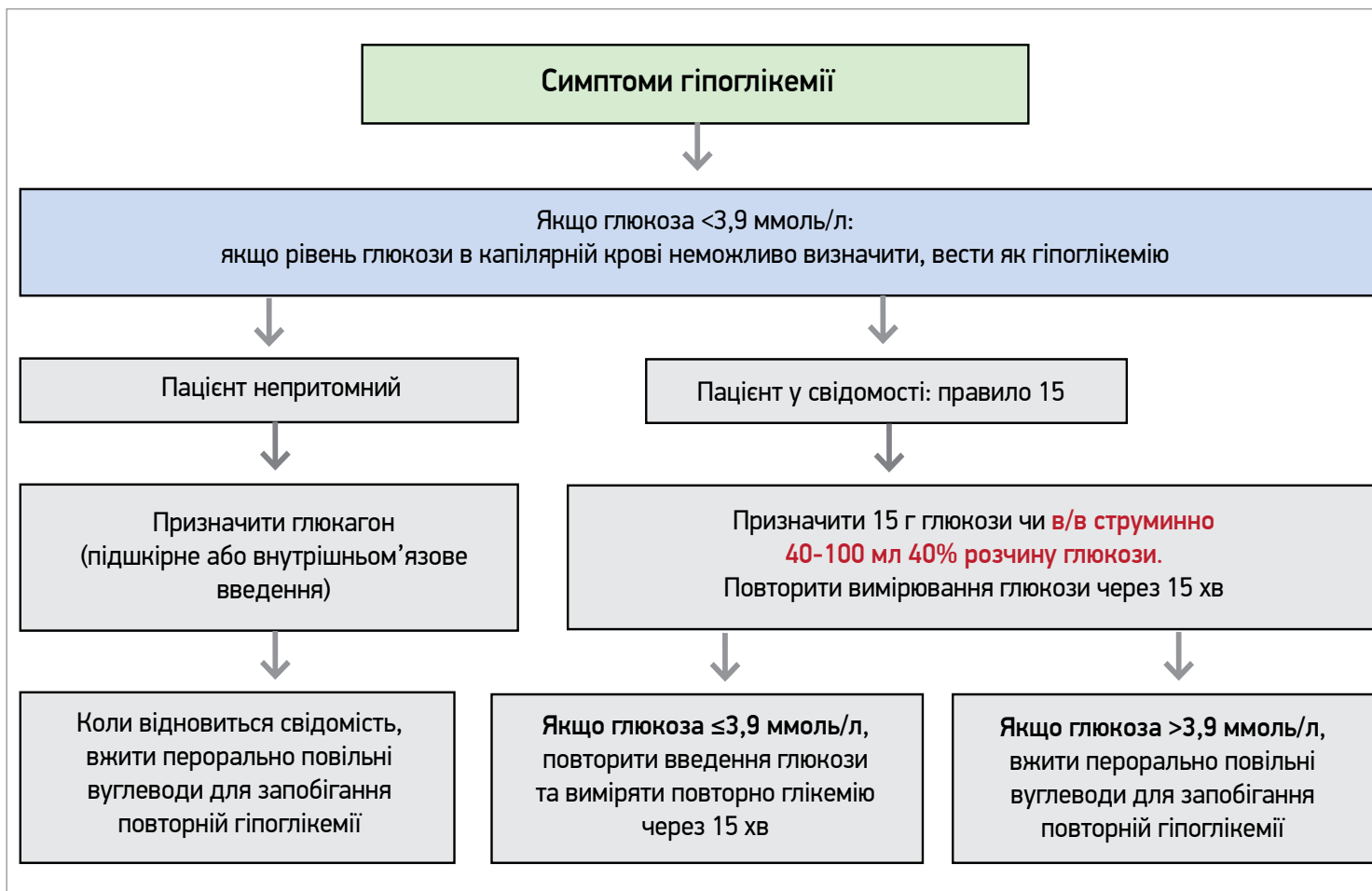


Рис. 4. Алгоритм лікування гіпоглікемії (Mezquita-Raya P. et al., 2013)

мікроциркуляторного русла за підшкірного введення вони не завжди добре працюватимуть.

Інтервал між вимірюваннями рівня глюкози крові не має перевищувати 1 год для пацієнтів, котрих нещодавно госпіталізували в критичному стані.

Рекомендовано підтримувати глікемію на рівні 6,1-7,8 ммоль/л у критично хворих пацієнтів без діабету та менш суворий контроль глікемії 6,1-11,1 ммоль/л для тяжкохворих пацієнтів із діабетом. Слід пам'ятати, що в тяжкохворих пацієнтів із діабетом гіпоглікемія розвивається частіше, ніж у пацієнтів без діабету, а також може збільшувати ризик смертності майже втричі (Wu Z., Liu J., 2020).

Якщо хворий із ЦД раніше приймав метформін, на час госпіталізації до ВІТ його слід відмінити. Цей препарат здатен спричинити гіпоглікемію та провокувати кетоацидоз, особливо на тлі порушення клубочкової фільтрації. Необхідно пояснити хворим, що прийом пероральних цукрознижувальних препаратів буде поновлено після стабілізації стану. Не слід розпочинати прийом метформіну, якщо пацієнт із ГКС із вперше виявленим ЦД його не приймав.

Спікерка згадала про завершене випробування з емпагліфлозином у пацієнтів із нещодавнім інфарктом міокарда. Призначення цього препарату асоціювалося зі значно більшим зниженням NT-proBNP упродовж 26 тиж, що супроводжувалося значним покращенням ехокардіографічних, функціональних, структурних параметрів, нижчим ризиком розвитку систолічної дисфункції. Ризик гіпоглікемії був низьким навіть у хворих у тяжкому стані (Lewinski D., 2022).

Таблиця. Смертність через 90 та 28 днів у дослідженні NICE-SUGAR	
Інтенсивний контроль глюкози 4,4-6,0 ммоль/л (n=3054)	Цільовий діапазон ≤10 (n=3050)
<b>Смертність через 90 днів</b>	
27,5% або 1,14; 95% ДІ	від 1,02 до 1,28; p=0,02; 24,9%
<b>Смертність через 28 днів</b>	
22,3% або 1,09; 95% ДІ	0,96 від 1,23; p=0,17; 20,8%
6,8% або 1,14; 95% ДІ	від 1,02 до 1,28; p=0,02; 0,5%

### Гіпоглікемія в пацієнтів із ГКС

Гіпоглікемія – небезпечний стан за ЦД: рівень глюкози ≤3,9 ммоль/л (попереджувальна гіпоглікемія), ≤3,0 ммоль/л (клінічно значуща гіпоглікемія), що може стати передумовою до розвитку аритмії та смерті. Це стан, якого бояться лікарі та всі пацієнти із ЦД. Гіпоглікемія виникає раптово та розвивається дуже швидко.

#### ► Причини, які можуть провокувати гіпоглікемію:

- ✓ інтенсивний контроль глікемії та використання медичних препаратів (інсулін, похідні сульфонілсечовини, глініди, хінолони);
- ✓ невідповідне дозування інсуліну та помилки в лікуванні, погана координація введення інсуліну, прийому їжі;
- ✓ переривання ентерального харчування або інфузійне парентеральне харчування;
- ✓ неусвідомлення гіпоглікемії;
- ✓ ниркова / печінкова недостатність, тяжкий перебіг хвороби, деменція, медичні та хірургічні втручання.

Типові прояви – пітливість, блідість, сильна слабкість. Для пацієнтів із ГКС існує небезпека розвитку шлуночкових порушень ритму внаслідок порушення вегетативної

регуляції. Постійний моніторинг рівня глюкози в пацієнтів ВІТ дозволить уникнути розвитку небезпечного для життя ускладнення. Контроль рівня глюкози бажано проводити кожні 1-2 год після надходження пацієнта до ВІТ.

Особливо чутливі до гіпоглікемії хворі літнього віку. В цій віковій групі важливо підтримувати рівень глюкози в межах 8,8-10,0 ммоль/л.

Якщо в пацієнта наявні симптоми гіпоглікемії та це підтверджено низьким рівнем глюкози крові (<3,9 ммоль/л), спікерка пропонує використовувати нижчезазначений алгоритм (рис. 4).

### Вплив гіпоглікемії на прогноз

Авторка доповіді наголосила на небезпеці гіпоглікемії, що доводить дослідження NICE-SUGAR, яке підтверджує необхідність визначення золоті середини рівня глюкози крові під час контролю глікемії у пацієнтів із ГКС (табл.).

Дослідження довело, що рівень глюкози 7,8-10,0 ммоль/л є оптимальним для пацієнтів із ГКС. Показники вище та нижче зазначених погіршують прогноз. Смертність є вищою в пацієнтів із гіпоглікемією, тому краще орієнтуватися на цільовий рівень глюкози ≈10,0 ммоль/л або нижче.

Жорсткий контроль глюкози в межах 4,4-6,0 ммоль/л не виправданий і може спричинити гіпоглікемію. Необхідно враховувати індивідуальний профіль кожного пацієнта, щоб уникнути додаткового стресу у вигляді гіпоглікемії, коли вже й так є стрес унаслідок гострого ушкодження міокарда.

### Висновки

1. Гіперглікемія підвищує рівень смертності в пацієнтів із ГКС у короткостроковій (до 30 днів) і довгостроковій перспективі (впродовж 1 року).
2. Комбінація базальних інсулінів з інсулінами швидкої дії дозволяє покращити контроль глікемії при надходженні до ВІТ хворих із ГКС.
3. Відміна пероральних цукрознижувальних препаратів, зокрема метформіну, дозволяє запобігти розвитку гіпоглікемії у пацієнтів із ГКС.
4. Контроль глікемії у хворих із ГКС з урахуванням індивідуального профілю рівня глюкози в діапазоні 7,8-10,0 ммоль/л дозволяє знизити смертність.

Підготувала Тетяна Нестерова

КОНТРОЛЬ

КОМПЛАЄНС

# АЛОТЕНДИН

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія



**Показання.** Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза — 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **Протипоказання.** Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, стомленість. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, № UA /11609/01/04. Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтеся з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.





# Практичні аспекти застосування фіксованої комбінації амлодипіну та бісопрололу в лікуванні артеріальної гіпертензії

**Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найважливіших проблем громадського здоров'я сучасності, адже вона є найпоширенішою кардіоваскулярною патологією, що уражає ≈1 млрд людей у всьому світі (Kearney P.M. et al. 2005). Спеціалісти вважають АГ основним фактором ризику ішемічної хвороби серця, інсульту, застійної серцевої недостатності та ниркової недостатності; своєчасне ефективне лікування значно знижує частоту цих наслідків. Європейським товариством гіпертензії (ESH) у 2023 році оприлюднено нові рекомендації з лікування АГ для покращення контролю над патологією. Вони були розроблені після ретельного пошуку нових досліджень у галузі гіпертонії та суміжних сферах.**

У попередніх рекомендаціях ESH 2018 року (Williams B. et al., 2018) згадувалися 5 основних класів препаратів як засобів першої лінії для лікування АГ: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), блокатори кальцевих каналів (БКК), тіазидні / тіазидоподібні діуретики та бета-блокатори (ББ).

Вибір цих 5 класів препаратів базувався на таких критеріях:  
✓ доведена здатність знижувати АТ при монотерапії;  
✓ докази рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) про зниження захворюваності та смертності;  
✓ сприятлива переносимість і профіль безпеки.

Ці міркування та рекомендації розподіляються і в останніх настановах 2023 року. Нововведенням у рекомендаціях 2023 року стало включення ББ до числа основних антигіпертензивних засобів, оновлення доступних комбінованих стратегій медикаментозного лікування.

## БКК. Амлодипін – сучасний представник групи БКК

БКК становлять неоднорідний клас препаратів, які можна розподілити на дигідропіридини (ДГП), що, своєю чергою, розподіляються на 4 покоління на основі тривалості дії та фармакокінетики, а також на неДГП – похідні фенілетиламіну й бензодіазепіну. ДГП – вазоселективні, що функціонують як потужні вазодилататори, тоді як неДГП є кардіоселективними та корисними для лікування тахіаритмії, але вони зменшують скорочувальну здатність серця і частоту серцевих скорочень.

Фармакологічно кальцеві канали класифікуються на різні підтипи: ті, що активуються високою напругою (L- і N-тип), і ті, що активуються низькою напругою (T-тип). Традиційні ДГП (ніфедипін, верапаміл) здебільшого блокують кальцеві канали L-типу, натомість нові БКК (амлодипін) – канали N-типу (Furukawa T. et al., 2009; Miyashita Y. et al., 2010; Lee E.M. et al., 2023) та/або T-типу (ефонідипін) на додачу до каналів L-типу, що значно розширює їхні біологічні властивості. Відомо, що канали L-типу діють як потужні вазодилататори, канали N-типу зменшують вивільнення норадреналіну в закінченнях симпатичних нервів, а канали T-типу покращують мікроциркуляцію в нирках (Ge W. et al., 2009; Hayashi K.L. et al., 2011; Hayashi K. et al., 2007).

Активність симпатичних нервів є основним фактором виникнення АГ, через що інгібування каналів N-типу має гіпотензивний ефект (Julius et al., 1988; Bond and Boot, 1992). Крім того, надмірна активація симпатичної нервової активності лежить в основі розвитку кількох серцево-судинних розладів, тому симпатолітична дія інгібіторів каналів N-типу чинить кардіопротекторний ефект (Cohn et al., 1984; Julius, 1993; Spalding et al., 1998). Отже, комбіноване блокування N-каналів на додачу до каналів L-типу за допомогою БКК може мати органіпротекторну дію при лікуванні АГ, крім простого зниження артеріального тиску (АТ). У більшості РКД, у яких продемонстровані корисні ефекти, використовували ДГП-БКК, передусім амлодипін (Thomopoulos C. et al., 2015).

Wang і співавт. виявили, що ДГП продемонстрували краще 24-годинне зниження АТ порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів, включаючи блокатори РАС, ББ та діуретики. Середня зважена різниця становила 5 мм рт. ст. для систолічного АТ і 3 мм рт. ст. для діастолічного АТ. Кокранівський огляд (Ghamami N. et al., 2014) також виявив відносно постійний ефект зниження АТ щогодини протягом 24-годинного періоду серед 6 ДГП, ніфедипіну, фелодипіну, манідипіну, амлодипіну, леркандипіну та нікардипіну. В іншому дослідженні вчені спостерігали, що амлодипін знижує АТ краще, ніж лізиноприл (зниження систолічного / діастолічного АТ лежачи через 24 год після прийому дози: -12/-14% у групі амлодипіну проти -7/-7% у групі лізиноприлу), а також забезпечує стійкіший контроль АТ протягом 24 год порівняно з лізиноприлом завдяки значно довшому періоду напіввиведення (35-50 проти 12,6 год) (Lorimer A.R. et al., 1998).

Rothwell і співавт. у 2010 році виявили, що в пацієнтів з АГ, що раніше лікувалися, варіабельність систолічного АТ

пов'язувалася із судинними подіями (незалежно від середнього систолічного АТ). У дослідженні ASCOT-BPLA (Dahlof B. et al., 2005) варіабельність систолічного АТ була нижчою в групі, яка отримувала амлодипін, порівняно із групою, що застосовувала атенолол. Окрім того, подальші тенденції варіабельності АТ під час спостереження в групі атенололу були пов'язані з тенденціями ризику інсульту. Цей висновок частково пояснює зниження ризику судинних подій, що спостерігається в групі амлодипіну.

## Бісопролол – високоселективний антагоніст $\beta_1$ -адренорецепторів

У попередніх рекомендаціях (Whelton P.K. et al., 2018; Unger T. et al., 2020) ББ включили до 5 основних класів антигіпертензивних препаратів. Однак у загальному алгоритмі лікування їх рекомендували лише за наявності конкретних показань, наприклад у пацієнтів із серцевою недостатністю, стенокардією, після інфаркту міокарда чи в молодих жінок з АГ (фертильного віку або в тих, котрі планують вагітність). Особливість рекомендацій 2023 року – препарати цієї групи увійшли до основного алгоритму лікування АГ, адже існує багато умов, за яких саме ББ мають переконливі переваги. Сьогодні ББ розглядаються як препарати, котрі можна призначати на будь-якому етапі алгоритму лікування, якщо є умови, за яких вони вважаються корисними.

Результати багатьох РДК і метааналізи доводять, що порівняно із плацебо ББ значно знижують ризик інсульту, серцевої недостатності та серцево-судинних подій у пацієнтів із гіпертензією. Порівняно з іншими препаратами для зниження АТ ББ були майже еквівалентними щодо запобігання серйозним серцево-судинним подіям, за винятком менш ефективної профілактики інсульту (Thomopoulos C. et al., 2015; Psaty V.M. et al., 2003). Найімовірніше, що ця різниця в даних щодо інсульту між ББ та іншими класами антигіпертензивних препаратів походить від незначних відмінностей у досягнутому АТ, включаючи центральний систолічний АТ, до якого можуть бути особливо чутливі цереброваскулярні події.

Одним із високоселективних антагоністів  $\beta_1$ -адренорецепторів є бісопролол, який має клінічні показання для лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, ішемічної хвороби серця, АГ. Високий рівень селективності  $\beta_1$ -адренорецепторів робить важливий внесок до ефективності препарату в лікуванні гіпертонії та серцево-судинних захворювань. Його прийом спричиняє вираженіше зниження систолічного (-8,0;  $p < 0,01$ ) та діастолічного АТ (-2,90;  $p < 0,01$ ) протягом 8 тиж лікування порівняно з іншими ББ, а серйозні побічні ефекти суттєво не відрізняються при лікуванні бісопрололом порівняно з іншими ББ (Jadhav U. et al., 2021).

## Поєднане застосування амлодипіну та бісопрололу

Комбінована терапія має низку переваг перед монотерапією:

- для досягнення терапевтичних цілей можна використовувати менші дози кожного препарату;
- нижчі дози можуть зумовити меншу кількість побічних ефектів, полегшуючи прихильність пацієнта;
- використання декількох препаратів із різними способами дії може бути ефективнішим у лікуванні багатofакторних захворювань, включаючи АГ.

Дотримання прихильності – важливий момент, коли від пацієнтів вимагається самостійно приймати декілька ліків; зі збільшенням кількості одночасних ліків прихильність хворих має тенденцію до зниження. Останні дані свідчать про те, що комбінації з фіксованими дозами можуть бути ефективнішими за такі з вільними дозами, оскільки вони забезпечують усі необхідні ліки в одній зручній комбінації (1 таблетка).

Серед комбінацій засобів для лікування гіпертензії ББ, як-от бісопролол, із БКК, як-от амлодипін, є ефективною комбінованою терапією для лікування гіпертензії з різними механізмами дії, що доповнюють один одного. Так, у багатьох дослідженнях

як систолічний, так і діастолічний АТ були значно зниженими порівняно з початковим рівнем у пацієнтів, котрі отримували бісопролол + амлодипін (Chesnikova A.I. et al., 2014; Mehta S. et al., 2005; Bogomaz A. et al., 2015). Також спостерігалось покращення АТ в аорті та варіабельності, величини й швидкості підвищення АТ уранці (Fendrikova A. et al., 2015). АТ знижувався навіть у пацієнтів, які попередньо отримували бісопролол та/або амлодипін як монотерапію (Shirure P.A. et al., 2012). Схожі середні дози кожного агента виявилися ефективнішими при введенні як фіксовані форми на відміну від комбінацій вільного дозування (Rana R. et al., 2008). Зміни АТ були значущими впродовж 2 тиж від початку лікування. Крім систолічного та діастолічного АТ, у багатьох дослідженнях також спостерігалось покращення інших клінічних показників, пов'язаних із гіпертензією. Частота серцевих скорочень – важливий фактор у визначенні серцевого викиду (отже, й АТ) – була значно уповільнена за допомогою бісопрололу + амлодипіну (Chesnikova A.I. et al., 2014; Rana R. et al., 2008). Інші показники, як-от пульсовий тиск і швидкість пульсової хвилі, також були аналогічно покращені порівняно з початковим рівнем (Szarecka D. et al., 2005). Ефективною є ця комбінація і за АГ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, адже вона потенціює антигіпертензивний та антиішемічний ефекти.

У дослідженні, основною метою якого було оцінити прихильність пацієнтів до фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну, взяли участь 740 пацієнтів, які були набрані в Чеській Республіці. Протягом 6 міс лікування прихильність відзначалася у 98% пацієнтів та була хорошою або відмінною. Таким чином, очікування авторів дослідження більш ніж справдилися. Лише у 2 пацієнтів (0,3%) через 6 міс було задокументовано 2 побічні реакції, ймовірно, пов'язані з досліджуванним препаратом. Жодна з побічних реакцій на лікарський засіб не була визнана серйозною, й обидва пацієнти повністю одужали. Загалом фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну добре переносилася (Hostalek U., Bruthans J., Koch E.M., 2017). Такі результати випробування чітко демонструють, що фіксовані форми препаратів забезпечують відмінну прихильність пацієнтів, отже, можуть забезпечити кращий контроль АТ.

Дані дослідження за участю 801 пацієнта з АГ 2 стадії демонструють, що фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну в дозуванні 5/5 мг достовірно знижувала як систолічний, так і діастолічний АТ. Показники АТ знижувалися вже з 1-го тижня лікування, а до 3-4 го тижня досягалися цільові рівні. Вихідний рівень систолічного АТ становив 171,7 мм рт. ст. Цей показник значно знизився ( $p < 0,001$ ) – до 152,9 мм рт. ст., 142,1 мм рт. ст. і 134,3 мм рт. ст. наприкінці 1-го, 2-го і 4-го тижня лікування відповідно. Середній діастолічний АТ на початку дослідження дорівнював 103,9 мм рт. ст. Діастолічний АТ знизився до 93,5 мм рт. ст., 88 мм рт. ст. і 83,4 мм рт. ст. наприкінці 1-го, 2-го і 4-го тижня лікування відповідно ( $p < 0,001$ ). Середня частота серцевих скорочень на початковому рівні становила 83,36 уд./хв, знизившись до 74,6 уд./хв наприкінці 4-го тижня лікування.

Відтак, щоденне застосування комбінації 5 мг амлодипіну та 5 мг бісопрололу є ефективним, безпечним і добре переноситься при лікуванні пацієнтів, які страждають на есенціальну АГ 2 стадії (Rana R., Patil A., 2022). Ці дані демонструють переваги призначення фіксованих форм бісопрололу/амлодипіну з огляду на відмінну прихильність та пов'язане із цим покращення контролю над раніше підвищеним АТ.

**Отже, фіксована комбінація бісопрололу/амлодипіну – ефективний і зручний засіб для лікування АГ, який має певні переваги порівняно з комбінаціями окремих доз, що дозволяє більшій кількості пацієнтів досягати своїх терапевтичних цілей, одночасно потенційно зменшуючи тягар гіпертензії для систем охорони здоров'я.**

На фармацевтичному ринку України наявна єдина фіксована комбінація амлодипіну/бісопрололу – препарат Алотендин (фармацевтичний завод «Егіс»), що виробляється в таблетованій формі в 3 різних дозуваннях (бісопролол/амлодипін 5/5 мг; 10/5 мг; 5/10 мг). У цій комбінації підвищується антигіпертензивна й антиангінальна ефективність за рахунок комплементарного механізму дії 2 активних речовин: вазоселективної дії БКК амлодипіну (знижує периферичний опір судин) і кардіоселективного ББ бісопрололу (знижує серцевий викид). Саме таке поєднання і така форма випуску покращують тривалість прихильності до лікування, супроводжуються кращим коротко- та довгостроковим контролем АТ і знижують частоту небажаних наслідків.

Підготувала **Юлія Котикевич**



# Участь еритроцитів і позаклітинного гемоглобіну у формуванні тромбів

**Еритроцити, або червоні кров'яні тільця, є найпоширенішим компонентом клітин крові, які становлять 40-45% їхнього обсягу. Плазматична мембрана еритроцитів має унікальну будову, що надає їм біологічних і механічних властивостей, необхідних для виконання специфічних функцій. Основна функція еритроцитів в організмі – це транспорт кисню, опосередкований гемоглобіном. Вони активно беруть участь як в артеріальних, так і у венозних тромбозах [1]. Гемоглобін – висококонсервативний білок, який завдяки своїй здатності зворотно зв'язувати кисень бере участь у процесах, що лежать в основі аеробного життя на планеті Земля. Головна роль цього білка полягає у підтримці клітинного гомеостазу. Однак завдяки майже 200-річним дослідженням гемоглобіну тепер відомо, що цей білок також відіграє важливу роль в інших метаболічних процесах, як-от передача сигналів у клітинах, модуляція запальної реакції, за тромбозу при гемолізі еритроцитів тощо [2-4].**

## Механізм участі еритроцитів у формуванні тромбу

Постійно зростає кількість клінічних даних, що свідчать про активну роль еритроцитів у гемостазі. Перше клінічне спостереження щодо ролі еритроцитів у системі згортання крові опубліковано в 1910 році. У статті W. Duke [5] було зазначено, що в пацієнтів із тромбоцитопенією після переливання крові спостерігалось покращення кровотечі, хоча кількість тромбоцитів у них залишалася низькою. Через 50 років A. Hellem і співавт. [6] повідомили про зменшення часу кровотечі за переливання відмитих еритроцитів пацієнтам з анемією та хворим із дефектами кровотечі. Вважалося, що головним чинником у цих випадках є еритроцити. Дослідження С. Но та співавт. [7] продемонстрували зменшення часу кровотечі після переливання еритроцитів у пацієнтів з анемією та тромбоцитопенією. Ці вчені також повідомили про скорочення часу кровотечі в пацієнтів при залізодefіцитній анемії та збільшення гематокриту після введення заліза [8]. На підставі цих робіт зроблено висновок, що анемія збільшує ризик кровотечі, тоді як еритроцитоз збільшує ризик тромбозу. В разі зниження гематокриту тромбоцити переміщуються ближче до центру судинного просвіту, отже, є менша ймовірність взаємодії з субендотелієм [9, 10]. Гемоглобін також видає оксид азоту (NO), отже, зниження гематокриту пов'язується з підвищеною активністю NO, інгібуванням тромбоцитів і розширенням судин. Окрім того, еритроцити виділяють аденозиндифосфат (АДФ) і тромбоксан А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>), які посилюють агрегацію тромбоцитів.

У пацієнтів з істинною поліцитемією кількість еритроцитів значно збільшена (схильність до тромбозу) на відміну від хворих із низьким гематокритом [11, 12]. Також спостерігається підвищення гематокриту, асоційоване з інфарктом мозку та атеросклерозом внутрішніх сонних артерій [13, 14]. З іншого боку, захворювання, які змінюють властивості мембран еритроцитів, можуть зумовити тромбоз. Так, збільшення агрегації еритроцитів пов'язувалося із тромбозом при оклюзії вен сітківки, тромбозі глибоких вен та ішемічній хворобі серця [15-17]. За цих порушень тромбоутворення пов'язувалося з агрегацією еритроцитів, що блокує мікросудинний кровотік. Підвищення гематокриту спричиняє збільшення в'язкості крові, агрегації еритроцитів, стимуляцію та/або зниження деформованості еритроцитів. Підвищення гематокриту сприяє транспорту тромбоцитів і факторів згортання крові до стінки судини, збільшуючи в такий спосіб зіткнення тромбоцитів

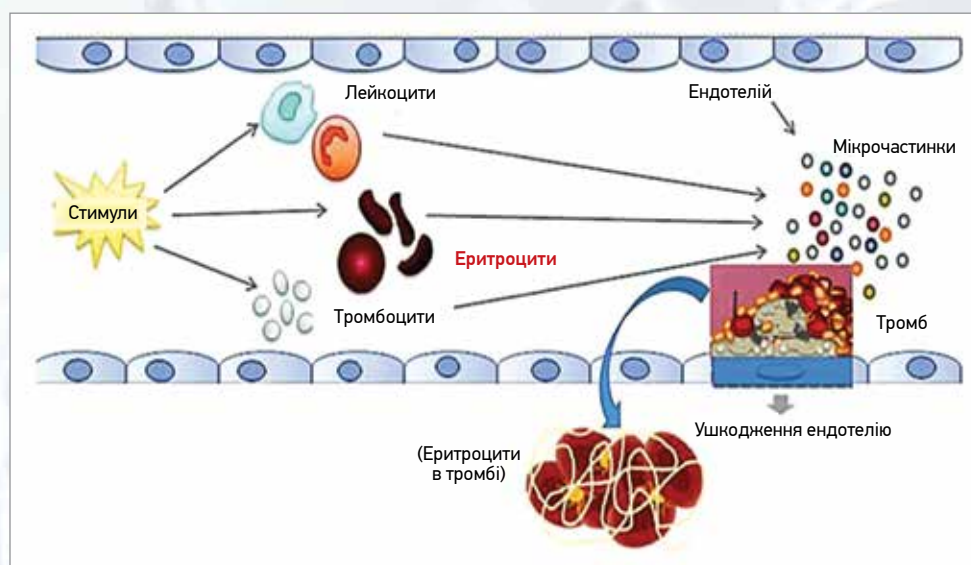


Рис. 1. Рух еритроцитів і тромбоцитів

Примітки: в нормальних умовах еритроцити рухаються в центрі кровотоку, а тромбоцити – ближче до ендотеліальних клітин. Коли гематокрит знижується, тромбоцити переміщуються ближче до центру просвіту судини, отже, з меншою ймовірністю взаємодіють із субендотелієм. Після утворення фібринової пляшки еритроцити переплітаються всередині тромбу, стабілізуючи та зміцнюючи його структуру.

з активованим ендотелієм та один з одним [18] (рис. 1).

Зниження деформованості еритроцитів може сприяти тромбоутворенню за рахунок зміни їхніх властивостей (менше здатні «протискуватися» через вузькі отвори) [19]. Крім того, як було показано, у відповідь на механічну деформацію еритроцити вивільняють аденозинтрифосфат (АТФ) на додаток до АДФ [20, 21].

Серпоподібноклітинна анемія (СКА) – широко відома гемоглобінопатія, за якої знижується деформованість еритроцитів, а утворення тромбину й активація тромбоцитів збільшуються. Артеріально-венозний тромбоз може виникнути під час вазооклюзійного кризу через СКА. Мембранні білки еритроцитів здатні сприяти розвитку тромботичних епізодів. Прикладом є мікрочастинки (МЧ) – незначні мембранні везикули, що відіграють важливу роль у згортанні крові. Еритроцити та МЧ тромбоцитарного походження можуть ініціювати генерацію тромбину через фактор ХІІа, ймовірно, за допомогою фосфатидилсерин-опосередкованого процесу [22]. Серпоподібні еритроцити не лише виділяють МЧ, а й містять аномальний фосфатидилсерин (ФС) [23].

Збільшення агрегації еритроцитів і патологічний вплив ФС на еритроцити є факторами тромботичних ускладнень за β-таласемію [24, 26]. Крім того, в умовах низьких рО<sub>2</sub> та рН, що може спостерігатися при деяких захворюваннях (у т. ч. у разі гемоглобінопатії), АТФ знову секретується еритроцитами. Активовані тромбоцити експресують ФС на своїй поверхні, де локалізуються коагуляційні комплекси

(теназа, протромбіназа), а також є первинними поверхнями, на яких відбувається коагуляція [27]. Однак зазвичай частка еритроцитів (0,5%) експресує ФС на своїй поверхні. Отже, навіть незначна частка позитивних ФС еритроцитів здатна відчутно впливати на продукування тромбину, а також сприяти відкладенню фібрину в разі венозного тромбозу [28, 29].

М. Ногне та співавт. досліджували вплив еритроцитів на продукування тромбину при згортанні крові [30]. Вони не лише виявили, що концентрація тромбину підвищується зі збільшенням гематокриту (від 10 до 40%), а й відзначили, що максимальна концентрація тромбину збільшилася, коли лізат еритроцитів змішувався з інтактними еритроцитами чи тромбоцитами. Автори дійшли висновку, що це сталося через мікрочастки з еритроцитів. Вплив інтактних еритроцитів і МЧ на утворення тромбину, ймовірно, обумовлений наявністю експонованого ФС на їхніх мембранах.

Еритроцити зазвичай не містять ФС на своїй зовнішній мембрані [31], тому необхідний фермент, як-от фосфоліпідна скрамблаза, для переміщення специфічних амінофосфоліпідів на зовнішній бік. За цю транслокацію відповідає механізм, що потребує АТФ і збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca<sup>++</sup> в еритроцитах, а це зумовлює активацію скрамблази мембранних фосфоліпідів [32-34]. Фосфоліпідний скрамблінг має стимулювальну роль у генерації МЧ [35]. Протеїназа С в еритроцитах опосередковує фосфорильовання білків цитоскелета, а також відіграє роль у надходженні

Ca<sup>++</sup> до еритроцитів і подальшому впливі ФС на них [36].

Під час утворення тромбу еритроцити взаємодіють із тромбоцитами, а також посилюють їхню агрегацію. За наявності еритроцитів збільшується кількість вільних жирних кислот, утворюються метаболіти ейкозаноїдів, які продукуються під час активації тромбоцитів [37, 38]. Додавання еритроцитів також посилює дегрануляцію тромбоцитів (АДФ, серотонін, β-тромбоглобулін) та агрегацію під час стимуляції колагеном або тромбіном збагаченої на тромбоцити плазми [39, 42].

Еритроцити включаються в тромби за допомогою специфічних взаємодій під час тромбогенезу, взаємодіють з активованими ендотеліальними клітинами. Цю взаємодію продемонстровано в дослідженні артеріального тромбозу, в якому еритроцити були першими клітинами, що прикріпилися до інтактного ендотелію, обробленого FeCl<sub>3</sub>, до взаємодії з тромбоцитами, а також опосередковували адгезію тромбоцитів на інтактну ендотеліальну поверхню [43]. Інтегрин-опосередковані взаємодії між еритроцитами, лейкоцитами та тромбоцитами також можуть спричинити включення еритроцитів у тромби [44]. Еритроцити зв'язуються з рецептором тромбоцитів αIIbβ3 і лігандом молекули внутрішньоклітинної адгезії-4 (ICAM-4). Ця взаємодія залежить від стану активації тромбоцитів [45]. ICAM-4 еритроцитів взаємодіє з лейкоцитарними інтегринами β<sub>1</sub> та β<sub>2</sub>. Зазначено, що еритроцити та фібриноген безпосередньо специфічно взаємодіють один з одним. Два потенційні рецептори на еритроцитах беруть участь у взаємодіях фібриноген – еритроцити: β<sub>3</sub> або β<sub>3</sub>-подібна молекула та інтегрин-асоційований білок CD47 [46, 47]. Фібриноген-опосередкований транспорт фактора ХІІа до згустка необхідний для утримання еритроцитів у тромбах [48, 49]. Червоні кров'яні тільця впливають на структурні та механічні властивості фібрину в тромбі [50]. Виявлено, що взаємодія еритроцитів зі згустками фібрину (червоні тромби) пов'язана з літичною резистентністю тромбів за рахунок підвищеної механічної міцності порівняно зі згустками, що складаються лише із плазми (білі тромби) [51, 52]. При експериментальній ішемії головного мозку під час проведення дослідження показано, що еритроцити всередині тромбу змінюють свою нормальну дискоїдну форму, утворюють виступи, які дозволяють взаємодіяти як один з одним, так і з волокнами фібрину. Дослідники дійшли висновку, що еритроцити можуть переплітатися всередині тромбу для стабілізації та зміцнення його структури.

## Позаклітинний (вільний) гемоглобін

У фізіологічних умовах ≈80-90% еритроцитів руйнуються без вивільнення гемоглобіну до плазми в процесі позасудинного гемолізу, а залишок еритроцитів видаляється у фізіологічних умовах у результаті внутрішньосудинного гемолізу чи гемолізу всередині кровоносних судин. У процесі внутрішньосудинного гемолізу гемоглобін викидається безпосередньо до кровотоку, де ця молекула та продукти її деградації можуть спричинити ушкодження клітин і тканин [55, 56], якщо вони перевищують можливості механізмів, які беруть участь в їхньому видаленні. Вільний гемоглобін



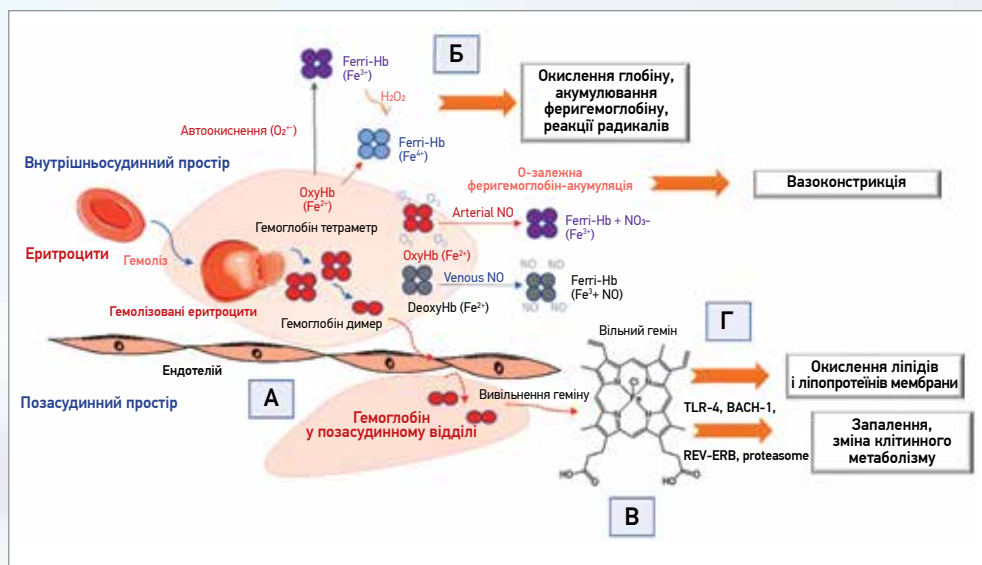


Рис. 2. Механізми дії ендogenous позаклітинного гемоглобіну

Примітки: А) позасудинна транслокація гемоглобіну; Б) прооксидативна реактивність гемоглобіну в плазмі чи всередині тканин після екстравазації; В) вивільнення геміну з  $\text{Hb-Fe}^{3+}$  як основного продукту окисних реакцій; Г) індуквані геміном зміни в активації клітин, експресія генів і метаболізм.

у плазмі швидко окислюється до метгемоглобіну, який легко та неферментативно дисоціює на гем і  $\alpha\beta$ -димери. При низькому вивільненні гемоглобіну в плазмі гаптоглобін (Hr) незворотно пов'язує усі наявні димери  $\alpha\beta$ -глобіну [57, 58]. Сайти зв'язування Hr розташовані на ланцюгах  $\alpha$ -глобіну [59]. Hr синтезується в паренхіматозних клітинах печінки, а період напіввиведення цього глікопротеїну в обіг становить 3,5-5 днів. Однак, якщо він пов'язує димери  $\alpha\beta$ -глобіну, період напіввиведення такого комплексу потребує усього 9-30 хв. Ці комплекси швидко видаляються із кровообігу шляхом фагоцитозу моноцитів і тканинних макрофагів після зв'язування з ними через CD163-рецептор [60]. Оскільки рециркуляції Hr немає, коли його резерви з обігу вичерпаються, відновлення пулу складає 5-7 днів, оскільки знижується концентрація Hr, проте це не зумовлює збільшення синтезу цієї молекули.

Механізмами, що обмежують ефекти позаклітинного гемоглобіну, крім Hr, є гемопексин і альбумін. Ці дві молекули можуть зв'язувати вільний гем, підтримувати його в розчинній формі, отже, в такий спосіб вони запобігають прояву його окисних та прозапальних властивостей [61]. Гемопексин – гем-зв'язувальний глікопротеїн плазми, що має вищу спорідненість до гему порівняно з усіма відомими гем-зв'язувальними білками. Крім того, гемопексин опосередковує надходження гему до гепатоцитів. Гемопексин синтезується в печінці; в здорових людей період напіврозпаду становить у середньому 7 днів, тоді як у комплексі з гемом період його напіврозпаду скорочується до 7-8 год [62]. Комплекс гем-гемопексин проникає до гепатоцитів за допомогою рецептор-опосередкованого ендоцитозу через ліпопротеїн-рецептор-білок-1 (LRP), також відомий як CD91. Після ендоцитозу комплекс гем-гемопексин дисоціює, гемопексин вивільняється і повертається до плазми в незміненому вигляді. Транспорт гему до цитоплазми здійснюється внутрішнім гем-зв'язувальним мембранним білком, а залізо швидко видаляється під дією гемоксигенази [63, 64].

Гем також може зв'язуватися з альбуміном у кровотоку й утворювати металбумін. Видалення металбуміну із кровообігу є кінетично складним процесом. Попередні дослідження показали, що гем плазми може також пов'язувати  $\alpha_1$ -мікроглобулін (A1M), глікопротеїн масою 26 кДа, який синтезується в печінці, секретується в кров. Цей білок має редуктазну активність, запобігає внутрішньоклітинному окисненню та знижує експресію гем-індукованої гемоксигенази-1 (HO-1), продукцію активних форм кисню за рахунок наявності гемоглобіну в позаклітинному

середовищі [65-67]. Нові дані передбачають використання апогемоглобіну чи апогемоглобіну-Hr як нової терапевтичної стратегії з очищення та виведення надлишку гему через поверхневий рецептор CD163 моноцитів/макрофагів [68].

### Механізм дії позаклітинного гемоглобіну

Якщо позаклітинний гемоглобін перевищує гомеостатичні механізми його видалення при внутрішньосудинному гемолізі, він може вплинути на навколишні клітини та тканини. Різні клінічні аспекти, пов'язані з надлишком циркулюючого позаклітинного гемоглобіну, пояснено на підставі специфічних структурних і біохімічних характеристик молекули гемоглобіну за допомогою 4 запропонованих механізмів взаємодії. Першим є позасудинна транслокація гемоглобіну [69] (рис. 2).

Після гемолізу еритроцитів гемоглобін існує у динамічній рівновазі тетрамерів та  $\alpha\beta$ -гетеродимерів. Гетеродимери відносно малі, здатні до транслокації та доступу до уражених анатомічних ділянок, наприклад клубочків нирок або судинної стінки. Вплив гемоглобіну на тканини найчастіше супроводжується випадками надмірної гемоглобінурії після масивного внутрішньосудинного гемолізу. Гемоглобін може також переміщатися через ендотеліальні бар'єри, отже, проникати в такий спосіб до субендотеліального та периваскулярного простору, лімфи [70, 71].

Інший механізм дії позаклітинного гемоглобіну – прооксидативна реактивність гемоглобіну в плазмі чи всередині тканин після екстравазації. Найвивченішими реакціями гемоглобіну є такі з NO та фізіологічними окисдантами (перекисом водню, пероксидами ліпідів). Споживання NO, подальше окиснення гемоглобіну відбуваються за допомогою двох реакцій: NO-діоксигенування оксигемоглобіну з генеруванням нітратів ( $\text{NO}^3$ ), а також ферригемоглобіну ( $\text{Hb-Fe}^{3+}$ ) нітрозилуванням дезоксигемоглобіном заліза, яке відбувається за прямого зв'язування NO із залізом ферригемоглобіну ( $\text{Hb-Fe}^{2+}$ ) [72, 73]. Зв'язування NO позаклітинним гемоглобіном зумовлює виснаження цього важливого вазодилатора, який виробляється в ендотелії судин, що є причиною гіпертонії. Ще один запропонований механізм дії позаклітинного гемоглобіну – вивільнення геміну з  $\text{Hb-Fe}^{3+}$  як основного продукту окисних реакцій. Виділення геміну дозволяє перенести реактивний порфірин на клітинну мембрану або розчинні білки плазми й ліпідів, а також забезпечує вільний гемін як ліганд для різних сигнальних шляхів. Оскільки гемін є гідрофобною молекулою, малоімовірно, що більші кількості вільного геміну будуть виявлені в плазмі. Він швидко зв'язується

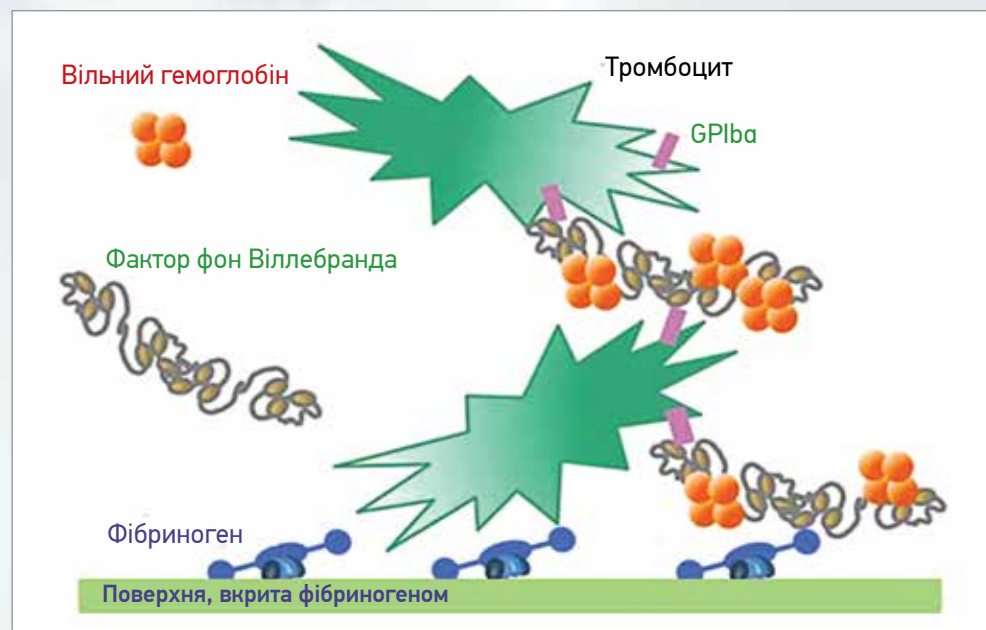


Рис. 3. Зв'язування вільного гемоглобіну із фактором фон Віллебранда, що збільшує спорідненість мультимерів до рецептора GPIIb на поверхні тромбоцитів

з альбуміном або ліпідами й утворює комплекси. Залежно від того, із чим він зв'язується, гемін може перетворити молекулу з комплексу на реакційний продукт, як-от окислені ліпопротеїни низької щільності, що ще більше ушкоджує судинну мережу [74, 75]. Ще один механізм належить до ефектів, що здійснюється геміном. Гемін здатен вибірково зв'язуватися з декількома рецепторами та факторами транскрипції, а також спричинити активацію клітин, експресію генів тощо.

### Позаклітинний гемоглобін і тромбоз

З'являється дедалі більше доказів, що підтверджують пряму кореляцію між підвищеними рівнями позаклітинного гемоглобіну та тромботичними ускладненнями, пов'язаними з гемолізом [76-79]. Однак точні молекулярні механізми, які запускають тромбоз, індукований позаклітинним гемоглобіном, досі недостатньо вивчені. Гемоглобін зазвичай міститься в еритроцитах, що переносять кисень, але при гемолітичних захворюваннях, як-от СКА, або під час механічного гемолізу гемоглобін вивільняється до кровотоку. Тривалість життя позаклітинного гемоглобіну зазвичай коротка через його швидкий кліренс «білком-сміттярем» гаптоглобіном, але безперервний гемоліз може зумовити накопичення позаклітинного гемоглобіну в плазмі. Хоча гемоглобін не взаємодіє безпосередньо із тромбоцитами, високі рівні позаклітинного гемоглобіну здатні збільшувати споживання NO судинами, що спричиняє ушкодження ендотелію, активацію тромбоцитів [80-83].

Нещодавні дослідження показали, що гемоглобін також може зв'язуватися із фактором фон Віллебранда (ФВ), глікопротеїном плазми, який ініціює активацію тромбоцитів у відповідь на ушкодження судин [84-86]. Було висловлено припущення, що комплекс гемоглобін/ФВ здатен мати підвищену гемостатичну активність

порівняно з одним лише ФВ, а зв'язування позаклітинного гемоглобіну із ФВ зумовлює стимуляцію тромбоутворення. Однак структурна основа того, як гемоглобін зв'язується із ФВ і як ця взаємодія посилює гемостатичну активність ФВ, залишається незрозумілою.

Ключовою особливістю регулювання гемостатичної активності ФВ є вплив на його домен А1. Пептидні ділянки, як-от автоінгібувальний модуль (AIM), відіграють значну роль у модуляції впливу А1 [87, 88]. AIM маскує домен А1 ФВ у ділянках, включаючи спіраль  $\alpha_1$  та петлі  $\alpha_1$ - $\beta_2$ ,  $\beta_3$ - $\alpha_2$ . Розархівування AIM від А1 необхідне для взаємодії між А1 і GPIIb тромбоцитів, яка вважається початковим кроком активації тромбоцитів, опосередкованої ФВ. Реконбітантні фрагменти А1, що несуть AIM, чинять набагато меншу активність, ніж фрагменти без AIM. У попередніх дослідженнях повідомлялося про взаємодію гемоглобіну із фрагментом А1, що несе AIM. Однак зв'язування гемоглобіну із фрагментом А1, позбавленим AIM, не досліджувалося.

### Пристрої для механічної підтримки кровообігу та вільний гемоглобін

В умовах високої напруги зсуву, характерного для пристроїв механічної підтримки кровообігу, вільний гемоглобін зв'язується із ФВ, збільшує спорідненість мультимерів ФВ до рецептора GPIIb на поверхні тромбоцитів. Ця взаємодія дозволяє тромбоцитам зв'язуватися з поверхнями, вкритими фібриногеном. Оскільки в пацієнтів з апаратами механічної підтримки кровообігу рівень вільного гемоглобіну в крові підвищений унаслідок гемодинамічних порушень взаємодії між вільним гемоглобіном і фактором фон Віллебранда, це може сприяти розвитку тромбів за рахунок посилення зв'язування та агрегації тромбоцитів на поверхні пристрою підтримки кровообігу, вкритого адсорбованим фібриногеном (рис. 3).

### Висновки

- 1 Еритроцити сприяють тромбоутворенню за рахунок ефекту в'язкості, беруть участь в агрегації тромбоцитів, експресують ФС і МЧ.
- 2 Червоні кров'яні тільця взаємодіють із тромбоцитами, ендотеліальними клітинами та фібриногеном, що зумовлює їхнє включення до тромбів.
- 3 Переплетення еритроцитів усередині тромбу стабілізує та зміцнює його структуру, зменшує фібриноліз, а також є важливим доповненням складних реакцій утворення тромбів.
- 4 Наявні нові дані про підвищений рівень позаклітинного гемоглобіну та тромботичні ускладнення, пов'язані з гемолізом. Взаємозв'язок між гемолізом і тромбозом є складним, має безліч факторів, як-от активація тромбоцитів, ФВ та медіатори запалення.

Список літератури знаходиться в редакції.



# Гепатопротекторна стратегія в протидії побутовому пияцтву та тихому алкоголізму

**Алкоголь використовується в багатьох культурах протягом століть. Спиртні напої широко розповсюджені та доступні. І ми часто забуваємо, що це психоактивна речовина, яка спричиняє залежність, а також має серйозні соціальні та економічні наслідки.**

Географічні особливості вживання алкоголю постійно змінюються: за статистикою,  $\approx 2/3$  американців споживають алкоголь; значно менше його вживання спостерігається в арабських країнах, що пов'язано з релігійними міркуваннями; серед азіатських країн найбільше споживає алкоголь населення Південної Кореї (ця країна знаходиться приблизно на 10-му місці серед усіх країн світу; країни, що посідають вищі місця, – європейські).

Україна декілька років поспіль у світових рейтингах входить до 10 лідерів за вживанням спиртних напоїв, а також і надалі залишається державою, де ринок спиртних напоїв стрімко розвивається. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на 1 українця щороку припадає 18 л чистого спирту. ВООЗ вважає небезпечним для країни рівень споживання  $>7$  л на людину на рік. Зазначимо, що європейські країни здебільшого перевищують це значення.

Водночас за кількістю смертей, зумовлених алкоголем, Україна посідає 4-те місце в світі серед жінок і 5-те – серед чоловіків. Щороку алкоголізм позбавляє життя майже 25 тис. жінок і  $>53$  тис. українських чоловіків. Один із найпопулярніших алкогольних напоїв – пиво. В перерахунку на чистий спирт лідирує горілка, її частка сягає до 47%. Відзначено, що за останні 3 роки частка вина знизилася в середньому до 15%.

Існує причинно-наслідковий зв'язок між шкідливим вживанням алкоголю та низкою психічних і поведінкових розладів, інших неінфекційних порушень здоров'я, а також травм. З огляду на поведінку людини, її ставлення до алкоголю виокремлюють толерантність – стан, за яким для досягнення бажаного ступеня сп'яніння необхідно є усе більша кількість алкоголю; фізичну залежність – коли після припинення вживання алкоголю розвивається синдром відміни, прояви якого можна зменшити споживанням алкоголю або заспокійливих препаратів; порушення контролю – людина не здатна контролювати кількість вжитого алкоголю, вживає його за будь-якої можливості; психічна залежність – стан, за якого спостерігається дисфорія за відсутності алкоголю. Це спричиняє повторний прийом алкоголю. Повніші діагностичні критерії опубліковано різними офіційними організаціями, в т. ч. Американською асоціацією психіатрів і ВООЗ.

Алкоголізм кодують наркологи чи психіатри згідно з десятою класифікацією хвороб через рубрику «Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання алкоголю». Лікарі інших спеціальностей можуть оперувати терміном «хронічна алкогольна інтоксикація», що однаково застосовується для всіх форм зловживання алкоголем.

Клінічно важливо розрізнити за характером і регулярністю споживання

алкоголю такі терміни, як «побутова пиятика» та «тихий алкоголізм». Під побутовою пиятикою розуміють тимчасове або періодичне вживання алкоголю в значній кількості, яке може відбуватися в сімейному, соціальному чи іншому оточенні. Зазвичай ситуація пов'язана з різними подіями, наприклад вечірка, свято, зняття стресу, тощо. Проте навіть одноразового вживання спиртних напоїв у значних кількостях достатньо для того, щоб спричинити серйозні наслідки для здоров'я. Тихий алкоголізм – одна із форм хронічного алкоголізму, що характеризується вживанням алкоголю в незначних кількостях, але систематично впродовж тривалого часу. Люди з тихим алкоголізмом можуть не проявляти очевидних ознак сп'яніння, але відчують психологічну або фізичну залежність від алкоголю. Це стабільна звичка, наявна в повсякденному житті людини. Тихий алкоголізм часто є прихованою проблемою, яка часто залишається непоміченою навіть близькими людьми.

Виявлено різні фактори, що впливають на рівні та форми споживання алкоголю, а також масштаби пов'язаних з алкоголем проблем у групах населення з індивідуальним і популяційним рівнями. До окремих чинників належать вік, стать, сімейні обставини та соціально-економічний статус. Незважаючи на брак домінуючого фактора ризику, що більше в людини факторів уразливості, то вищою є імовірність того, що в результаті вживання алкоголю в неї розвинуться проблеми, пов'язані з алкоголем.

Вживання алкоголю – причина різновидів травм і  $>200$  захворювань, серед яких цироз печінки, деякі різновиди раку та серцево-судинні хвороби. Тривале вживання алкоголю чинить негативний вплив на всі органи, проте печінка є найбільш уразливою до його впливу, оскільки саме в печінці відбувається фінальний етап метаболізму етанолу. Для позначення різноманітних змін у печінці, пов'язаних з алкоголем, використовується термін «алкогольна хвороба печінки».

Що стосується гепатотоксичних доз алкоголю, то існує статистична кореляція між кількістю спожитих алкогольних напоїв у популяції та смертністю від цирозу печінки. Гепатотоксичний ефект алкоголю суттєво не залежить від різновиду напоїв, що вживаються, а визначається кількістю етанолу в них. Можна підрахувати добову та тижневу дози. Здебільшого висловлюється думка про те, що підвищення дози до  $>30$  г етанолу чоловіками за день значно підвищує ризик розвитку алкогольної хвороби печінки. За приблизними підрахунками, таку дозу етанолу містять 70 мл горілки (40% об.), або 300 мл сухого вина (10% об.), або 600 мл пива (5% об.). Для жінок добова доза етанолу є у 1,5 раза меншою, ніж для чоловіків, а також може бути токсичною, якщо перевищує 20 г етанолу за день.

Останніми роками здобув перевагу перерахунок на тижневі гепатотоксичні дози; їх визначають в алкогольних одиницях. Однією алкогольною одиницею вважається 14 г етанолу (американське визначення). В Європі однією алкогольною одиницею вважається 10 г етанолу. Гепатотоксичними за тиждень є такі дози: для чоловіків –  $>21$ , для жінок –  $>14$  доз.

Під час опитування пацієнти зазвичай оцінюють частоту вживання алкоголю як «не більше за інших» або «як усі», тому під час бесіди потрібно враховувати, що доза, яку повідомляє пацієнт, може бути значно більшою. Особлива увага приділяється терміну «залпова пиятика»; іноді лікарі сприймають це як синонім «запійної пиятики», проте це різні поняття. «Залпова пиятика» не є запоєм; це вживання значної кількості алкоголю за нетривалий період часу ( $>5$  доз етанолу для чоловіків і  $>4$  дози для жінок упродовж 2 год). Часто пацієнту психологічно складно визнати зловживання алкоголем, тому рекомендують ставити непряме запитання: чи можете Ви згадати, коли протягом 2 год вживали 6-7 кувалт пива чи келихів вина або чарок горілки. Якщо людина згадує такий епізод, це означає, що вона активно вживає алкогольні напої. Наявність епізодів залпової пиятики є небезпечною в розвитку тяжкого алкогольного гепатиту. Формування алкогольної хвороби печінки відбувається за  $\approx 3-5$  років зловживання алкоголем. Споживання міцних напоїв може бути небезпечнішим порівняно з пивом і вином. Вважають, що до міцних напоїв швидше розвивається звикання.

Звертаємо увагу, що жінки є удвічі чутливішими до етанолу, ніж чоловіки. І для цього є певні обставини. Надлишок жирової тканини в жінок зумовлює більш ранній розвиток гепатостеатозу в разі зловживання алкоголем. Алкоголь усмоктується швидше під час менструального циклу. В жінок спостерігається низька активність шлункової алкогольдегідрогенази. Саме тому метаболізм етанолу переноситься далі – до кишечника, ендотелій якого не має ферментів для доведення метаболізму ацетальдегіду до кінця. Провідним фактором вважають підвищену чутливість клітин Купфера (макрофаги печінки) до бактеріальних ендотоксинів під впливом естрогенів.

Хотілося б звернути увагу, що не всі пацієнти з алкогольною хворобою печінки є алкоголіками; не в усіх хворих з алкогольною залежністю спостерігається алкогольна хвороба печінки. Алкогольна хвороба печінки та алкоголізм – це не ідентичні терміни; вони мають лише частковий перетин. Проблема з алкогольною хворобою печінки полягає у тому, що ми досі не знаємо, в кого з осіб, які зловживають спиртними напоями, розвинеться алкогольна хвороба печінки. Загалом незрозуміло, який орган виявиться мішенню



М.Б. Щербиніна

в людини, котра вживає алкоголь: це може бути печінка, головний мозок, серце.

Вважають, що на алкогольну хворобу печінки припадає 30% усіх форм хронічних дифузних хвороб печінки, проте цей діагноз не прописується через низку об'єктивних і суб'єктивних причин. Серед людей, що вживають значну кількість алкоголю, передбачається наявність трьох основних клініко-морфологічних форм алкогольного ураження печінки: алкогольний гепатостеатоз, алкогольний гепатит та алкогольний цироз печінки. За прогностичними підрахунками, в такій групі (навіть у всіх) виявляють гістологічні ознаки гепатостеатозу, серед них у 10-35% розвивається алкогольний гепатит, у 8-20% – цироз печінки. Точний відсоток переходу алкогольного гепатиту в цироз невідомий, але вважають, що його значення може наблизитися до 40%. Іноді фіброз розвивається без активного запалення.

За Міжнародною класифікацією хвороб для статистики смертності та захворюваності одинадцятої редакції, алкогольної хвороби печінки надано таке визначення. Це ушкодження печінки та її функцій через надмірне вживання алкоголю протягом тривалого періоду часу. Діагноз ставиться на підставі анамнезу надмірного вживання алкоголю та за виключенням інших причин захворювання печінки. Однак важливо зазначити, що надмірне вживання алкоголю може нашаруватися на інші причини хронічного захворювання печінки, що погіршує тяжкість патології та клінічний результат. Поширеними та важливими такими прикладами є хронічний гепатит С, загальне ожиріння та ожиріння печінки, пов'язане з діабетом, гемохроматоз. Алкогольна хвороба печінки часто поєднується з іншими різноманітними ураженнями серця, мозку, нирок тощо. І зрозуміло таке: що вищий ступінь ураження печінки, то вищим є ступінь наявності інших уражень органів, тому алкогольну хворобу печінки розглядають з позицій мультидисциплінарної проблеми, яка потребує сукупного ведення пацієнтів низкою фахівців.

Етанол метаболізується через дві основні реакції, у яких його окислення опосередковується двома ферментами, – алкогольдегідрогеназою та альдегіддегідрогеназою. Алкогольдегідрогеназа міститься не лише в печінці, а й у цитозолі кожної клітини організму людини. В результаті її дії утворюється найтоксичніший проміжний продукт метаболізму етанолу – ацетальдегід. На другому етапі ацетальдегід із допомогою ацетальдегіддегідрогенази перетворюється на ацетат. Остання реакція може відбуватися лише



в мітохондріях печінки. Дисбаланс між реалізацією першої та другої реакції зумовлює накопичення ацетальдегіду, який має токсичну дію. Отже, небезпечним є не етанол у великих дозах, а ацетальдегід, що накопичується в результаті його метаболізму. Ацетат через ацетилкоензим А згоряє у циклі Кребса в мітохондріях клітин зі звільненням енергії, тому щодо алкоголю часто вживають термін «порожні калорії»; так, алкоголь має енергетичні властивості, але позбавлений пластичних.

Печінкова фракція алкогольдегідрогенази метаболізує етанол за його концентрації <10 ммоль/л. За вищих концентрацій етанолу додатково включається система мікосомального окиснення, локалізована в ділянці цитохрому СYP2E1 гепатоцитів. Це другий шлях метаболізму етанолу; його кінцевим результатом є згоряння ацетату в циклі Кребса. В системі мікосомального окиснення метаболізується ≈10-15% етанолу, однак її значення дуже велике. Система мікосомального окиснення має свої особливості. Під час підвищеного навантаження вона виявляє властивості самоіндукції. Активність цитохрому СYP2E1 може зростати в 7 разів на відміну від алкогольдегідрогенази та альдегіддегідрогенази. Обидва ці ферменти мають генетично детерміновану активність: їхня активність не змінюється (незалежно від того, п'є людина чи ні). Саме збільшення активності цитохрому СYP2E1 зумовлює підвищення толерантності до алкоголю на першому етапі хронічного зловживання спиртними напоями.

Лікарям відомо про багато проявів алкогольної хвороби печінки, тому підкреслимо деякі клінічні особливості її перебігу. Під впливом постійного вживання спиртних напоїв свідомість та обличчя людей радикально змінюються. Візуально визначається обличчя алкоголіка: поглиблення носогубної складки; поява помітних складок біля внутрішнього куточка очей; розширення ніздрів; ніс набухає, деформується, збільшується в розмірі; на перенісі з'являються зморшки, що розходяться в косому напрямку; потовщення губ; характерним є почервоніння обличчя, судинні сіточки. До речі, в косметологів таке обличчя вважається проблемним щодо коригування, адже дуже складно стираються сліди вживання алкоголю, часто таке обличчя неможливо відновити.

Наші закордонні колеги звертають увагу на такі фізичні ознаки: збільшення привушних залоз, гінекомастія та контрактура Дюпюїтрена. Вважають, що ця тріада свідчить про те, що пацієнт із високою імовірністю зловживає алкоголем.

Одним компонентом захворювань печінки є порушення білкового обміну, зокрема синтезу кератину. Часто в таких хворих виявляються зміни структури та кольору нігтів. Для врахування симптому лейконіхії як значущої ознаки необхідні симетричність, множинність змін, а також значна площа ураження. Найтипівіша для алкогольного цирозу тотальна лейконіхія – симптом рідкісний, але водночас він чітко корелює з тяжкістю процесу. За алкогольною хворобою печінки часто спостерігається симптом «занози» – розширення капілярів нігтьового ложа та підвищення їхньої проникності, що виявляється у вигляді тонкої короткої «ниточки», яка просвічує через нігтьову пластинку. Поява цього симптому – раннє свідчення проблем із печінкою; за цирозу печінки ця ознака з'являється регулярно.

Різновид алкогольного стеатозу печінки – синдром Циве, для якого характерними є виражене порушення ліпідного спектра (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіперфосфоліпідемія), гемоліз крові (внаслідок зниження резистентності еритроцитів через дефіцит вітаміну Е), підвищення рівня білірубину, що підтверджує наявність у пацієнта саме алкогольного стеатозу.

З лабораторних досліджень звертаємо увагу на наявність макроцитозу, підвищення рівня  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ). Алкоголь стимулює експресію гена ГГТ; період напіврозпаду цього показника становить від 14 до 26 днів, тому активність ферменту в крові нормалізується впродовж 4-5 тиж після припинення приймання алкоголю.

Спостерігають переважне підвищення активності аспартаттрансферази над аланінтрансферазою; за такої умови значення співвідношення цих трансфераз >3 вважають достовірним показником хронічної алкогольної інтоксикації. За тяжкого ураження печінки спостерігаються зниження концентрації сироваткового альбуміну, збільшення протромбінового часу, підвищення рівня білірубину, тромбоцитопенія.

Для підтвердження факту систематичного зловживання алкоголем застосовують вуглеводно дефіцитний (десіалізований) трансферин. Проте цей показник є правильним за вживання пацієнтом >60 г алкоголю щодня; не всі лабораторії виконують це дослідження.

Лужна фосфатаза (як і ГГТ) – класичний маркер холестазу. Додаткову

клінічну інформацію надає оцінювання ГГТ, лужної фосфатази та аланінтрансферази, оскільки синтез лужної фосфатази й аланінтрансферази не стимулюється етанолом. Це надає змогу проводити диференційну діагностику між алкогольною хворобою печінки та холестатичними захворюваннями печінки іншої етіології (за наявності останніх пропорційніше підвищується активність усіх зазначених показників).

Що стосується визначення стадії стеатозу та фіброзу, то існують два комплексні підходи. Перший – за допомогою сучасних ультразвукових апаратів експертного класу. Такі апарати надають змогу визначити стадію фіброзу (еластометрія) та стадію стеатозу

Продовження на стор. 40.

# Гепаргін

джерело амінокислот  
АРГІНІНУ та БЕТАІНУ

для ПОКРАЩЕННЯ  
ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ\*



- ✓ Покращує кровообіг у печінці<sup>1</sup>
- ✓ Має ліпотропні властивості<sup>1</sup>
- ✓ Сприяє збільшенню детоксикаційних функцій печінки<sup>1</sup>
- ✓ Покращує енергозабезпечення печінки<sup>1</sup>

\*Інструкція з використання ГЕПАРГІН®. З цукром.

1. Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, "Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки", Терапія, 2017  
Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції "Гепаргін" вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 10.06.2020. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.  
тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua UKR/ПРОМО/02/2024/ДД/ГПН/ДМ/001



# Гепатопротекторна стратегія в протидії побутовому пияцтву та тихому алкоголізму

Продовження. Початок на стор. 38.

(стеатометрія). Другий – за допомогою лабораторних досліджень. Наприклад, запатентований NASH-FibroTest виконується із застосуванням 10 стандартних біомаркерів сироватки крові: ГГТ, загальний білірубін, альфа-2-макроглобулін, аполіпопротеїн А1, гаптоглобін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, холестерин, тригліцериди плазми. Ці маркери оцінюються залежно від віку та статі хворого. NASH-FibroTest надає характеристику трьох основних процесів, важливих для визначення тактики лікування пацієнта: стеатоз, активність тканинних процесів, фіброз печінки. Ці тести стандартизовані та надають змогу спостерігати зміни стану печінки в динаміці.

Для ефективного лікування обов'язковою є відмова хворих від вживання алкоголю. Проте лише на стадії стеатозу це може зумовити регрес патологічних змін у печінці. В західних країнах алкогольна хвороба печінки є другим за поширеністю показанням для ортотопічної пересадки печінки.

Прогресуванню алкогольної хвороби печінки сприяють декілька факторів харчування. Що стосується недостатнього харчування, то це насамперед тотальна трофологічна недостатність, коли людина лише п'є і нічого не їсть. Це характерно для ситуації із запоєм. Частіше спостерігається дисбаланс нутрієнтів, коли в раціоні пацієнта переважають жири та вуглеводи, що швидко засвоюються, а також нестача білків і вітамінів. Це здебільшого хворі низьких соціальних груп. Надлишкова маса тіла, ожиріння – незалежні фактори ризику алкогольної хвороби печінки та формування циротичних змін. Імовірною причиною є значне накопичення жиру в гепатоцитах в небезпечних людей, що посилює оксидативний стрес.

Отже, одна з умов лікування таких пацієнтів – повноцінна калорійна (>2000 ккал/добу), збагачена білками (>1 г/кг маси тіла) дієта (за відсутності печінкової енцефалопатії) з підвищеним вмістом вітамінів групи В, Е, фолієвої кислоти, мікроелементів (цинку, магнію, селену). Замісну ферментну терапію необхідно призначати в усіх випадках, де спостерігається нутритивна недостатність. У разі тяжкої анорексії при алкогольній хворобі печінки застосовується ентеральне зондове чи парентеральне харчування.

З медикаментозного арсеналу хотілося б зупинитися також на застосуванні глюкокортикоїдів. Їх доцільно призначати пацієнтам із тяжким гострим алкогольним гепатитом, що має перебіг із симптомами енцефалопатії, за відсутності супутньої інфекції, цукрового діабету, шлунково-кишкової кровотечі, а також за цирозу печінки з переважанням печінкової недостатності, а не портальної гіпертензії. Оптимальним вважається 3-4-тижневий курс преднізолону 30-40 мг/добу чи метилпреднізолону 24-32 мг/добу з подальшим зниженням дози протягом 4-6 тиж до повної відміни препарату. За високої активності процесу, коли рівень трансаміназ перевищує норму в  $\geq 10$  разів,

відзначається виражена гіпербілірубінемія; лікування розпочинається із внутрішньовенного введення.

Патогенетично обґрунтованим є використання інгібітора фактора некрозу пухлини (ФНП) пентоксифіліну (1200 мг/добу *per os* протягом 4 тиж), що, за даними деяких дослідників, спричиняє зниження показників смертності серед таких хворих. Пентоксифілін чинить протизапальну дію та знижує ризик виникнення гепаторенального синдрому.

Хороше доповнення до цієї терапії або варіант незалежної терапії та насамперед профілактики алкогольних уражень печінки – гепатопротектори із групи амінокислот. У 2014 р. з'явився вітчизняний засіб від лідера фармацевтичного ринку України – компанії «Фармак». Це добре відомий Гепаргін® у вигляді розчину для перорального застосування, який містить аргінін (1000 мг) і бетаїн (1000 мг) – дві амінокислоти, що забезпечують здоров'я печінки. Гепаргін® підвищує детоксикаційні властивості печінки; позитивно впливає на печінкову гемодинаміку; має ліпотропні властивості, сприяє синтезу фосфоліпідів, покращує енергозабезпечення гепатоцитів, чинить антиастеничну та загальнозміцнювальну дію.

Аргінін є  $\alpha$ -амінокислотою, L-форма якої входить до 20 амінокислот, що становлять основу білків. Для людини аргінін – напівнезамінна амінокислота, тобто біохімічні шляхи для її біосинтезу є в організмі людини, проте навіть у нормі в дорослих осіб лише 5-15% загальної кількості цієї амінокислоти в крові припадає на утворену *de novo*. В певні періоди життя, зокрема інтенсивного росту та розвитку, а також під час захворювань, синтез аргініну не може забезпечувати достатньої кількості цієї сполуки, через що вона має потрапляти до організму з їжею.

Алкогольні напої спричиняють різке зниження рівня циркулювальної L-аргініну. Доведено, що алкоголь – гострий супресор сироваткового аргініну. Вживання алкоголю супроводжується зниженням сироваткового аргініну на  $\approx 30\%$  (Buch A., Ganz T., Wainstein J. et al., 2022).

L-аргінін відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах в організмі (в т. ч. регулювання кровообігу, імунітету та синтезу білків). Доцільність його використання під час алкогольної інтоксикації має декілька аспектів.

## Підсилення детоксикаційних можливостей печінки

Аргінін:

1) активує деякі ізоформи цитохрому P450, що прискорює метаболізм різних речовин у печінці;

2) сприяє знешкодженню аміаку через активізацію його перетворення на нетоксичну сечовину та прискорює її введення нирками з організму.

Встановлено, що цикл сечовини – найважливіший шлях знешкодження аміаку, який є токсичною речовиною. Зв'язок між аргініном і аміаком відбувається через біохімічний процес – синтез сечовини.

## Протизапальні ефекти

L-аргінін показав здатність модулювати запалення через різні шляхи. Він може стримувати продукцію прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкін-6 (IL-6), ФНП. Крім того, L-аргінін сприяє синтезу протизапальних молекул, як-от IL-10. Ці дії забезпечують зниження запальної реакції у печінці за алкогольної інтоксикації.

## Антиоксидантні ефекти

L-аргінін виявляє антиоксидантні ефекти з допомогою декількох механізмів. Один з основних способів – через його роль у синтезі оксиду азоту (NO), який має антиоксидантні властивості та може усувати реактивні кисневі радикали. Крім того, L-аргінін може безпосередньо діяти як перехоплювач вільних радикалів. Зменшуючи оксидативний стрес, L-аргінін захищає гепатоцити від ушкодження, спричиненого вільними радикалами, які виникають за алкогольного ураження.

Завдяки зазначеним ефектам L-аргінін забезпечує покращення загального самопочуття, що може бути корисним для людей, які знаходяться в стані реабілітації після алкогольної інтоксикації.

## Метаболічний вплив L-аргініну

Хотілося б підкреслити і метаболічний вплив L-аргініну. Він є попередником NO, який відіграє ключову роль у вазодилатації та поліпшенні кровообігу. За ураження печінки алкоголем кровообіг у ній суттєво знижується. L-аргінін впливає на судинну систему через синтез NO в організмі. Коли судини розширюються, кров може легше протікати через них, забезпечуючи кращий кровообіг і поліпшення доставки кисню та поживних речовин до тканин. І це надає змогу реалізуватися іншим ефектам.

Вплив L-аргініну на судинну систему підтверджено багатьма науковими дослідженнями. F. Shiraseb, O. Asbaghi, R. Bagheri та співавт. (2022) опублікували результати вивчення впливу перорального L-аргініну на артеріальний тиск у дорослих шляхом проведення систематичного огляду та метааналізу «доза – ефект», рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень (РКД). Оцінено 22 РКД, проведені до квітня 2021 р. Аналіз продемонстрував значне зниження артеріального тиску незалежно від початкової категорії, тривалості вживання, статі (жіноча, чоловіча), стану здоров'я та індексу маси тіла (нормальна, надмірна, ожиріння). Ефективна доза добавки L-аргініну складала до 4 г/день.

Не менш важливим є другий компонент Гепаргін – бетаїн. Бетаїн – природна речовина, що споживається з їжею (його багато є у цукровому буряку); в організмі синтезується в результаті метаболізму холіну. Бетаїн здебільшого діє як осмоліт і донатор метильної групи. Що стосується метаболізму етанолу, то внаслідок його окислення відбувається закислення середовища клітин, а це знижує їхні властивості до функціонування. Осмоліти розчиняються у внутрішньоклітинному середовищі та змінюють властивості біологічних рідин.

Роль бетаїну в запобіганні та послабленні (як спричинених алкоголем, так і метаболічних) захворювань печінки добре вивчена. Бетаїн може запобігти чи значно послабити прогресувальне ушкодження печінки через стримування алкогольного стеатозу печінки, апоптозу та накопичення ушкоджених білків; має нейропротекторну роль, зберігає функцію міокарда, цілісність кишечника, функцію жирової тканини; запобігає стеатозу підшлункової залози.

Захисні ефекти бетаїну пов'язані з регуляцією метаболізму метіоніну через видалення гомоцистеїну та підтримання клітинного співвідношення SAM:SAH; послаблює окислювальний стрес, стрес ендоплазматичної мережі, запалення та розвиток раку. Клітинне співвідношення SAM:SAH свідчить про відношення між концентраціями SAM (S-аденозилметіонін) і SAH (S-аденозилгомоцистеїн), які є ключовими метиловими донорами в клітинних процесах, як-от метилювання ДНК, РНК, білків. Низьке значення показника цього відношення пов'язане з різними патологіями. Бетаїн допомагає видалити токсини через конвертацію гомоцистеїну в метіонін. Нагадаємо, гомоцистеїн ушкоджує стінку артерій, спричиняє запальний процес, сприяє гіперкоагуляції. Бетаїн взаємодіє з гомоцистеїном, конвертуючи його в амінокислоту метіонін, який є корисним для печінки.

Алкогольний стеатоз печінки – відмінна терапевтична мішень для застосування L-аргініну й бетаїну. Профілактичне вживання цих амінокислот продемонструвало їхню здатність захищати печінку від ушкоджень, спричинених алкоголем, а також сприяти її відновленню після інтоксикації. L-аргінін і бетаїн можуть стримувати формування жирового гепатозу та подальше прогресування алкогольного ураження.

Серед застережень до застосування Гепаргін – підвищена чутливість до окремих компонентів. Не рекомендується вживати при жовчнокам'яній та сечокам'яній хворобі в стадії загострення, цукровому діабеті (містить цукор). Рекомендований спосіб вживання: дорослим по 1-3 флакони/добу після прийому їжі (чи за рекомендацією лікаря). Слід розчинити вміст 1 флакона в половині склянки води та випити. Рекомендований термін прийому – 3-4 тиж. Згодом термін застосування визначається з урахуванням індивідуальної потреби пацієнта.

## Висновки

**Захворювання печінки завжди в центрі уваги лікарів, оскільки за своєю природою вони є доволі складними та багатоаспектними за перебігом. Гепатологія продовжує постійно розвиватися. Розуміння численних процесів, що відбуваються в печінці, а також різноманітних факторів, які впливають на них, постійно вдосконалюється. Завдяки цьому є можливість ефективно лікувати своїх пацієнтів**

**Отже, алкогольні напої доступні, але небезпечні. І про це необхідно пам'ятати, а також виявляти різні варіанти пристрасті до алкоголю. Як гепатопротекторний засіб, а також при алкогольній інтоксикації, алкогольних уражень печінки доцільно використовувати Гепаргін®.**



ДАЙДЖЕСТ **НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ****Експериментальна сполука подовжує життя моделі миші з бічним аміотрофічним склерозом**

Дослідники Південно-західного медичного центру Техаського університету (США) ідентифікували експериментальну молекулярну сполуку, яка покращила виживаність серед клітинних і мишачих моделей бокового аміотрофічного склерозу (БАС). Висновки, опубліковані в Cell Death & Disease, обіцяють потенційне розроблення методів лікування БАС, який не має ефективної терапії. БАС, також відомий як хвороба Лу Геріга, уражає сотні тисяч людей у всьому світі. З появою в середньому віці БАС із часом вбиває рухові нейрони, поступово позбавляючи пацієнтів здатності ходити, говорити, ковтати й дихати. Очікувана тривалість життя становить від 2 до 5 років після встановлення діагнозу.

У новому дослідженні використовували підхід, який перетворював клітини шкіри пацієнтів із БАС на рухові нейрони, що мали сліди старіння, забезпечуючи більш реалістичну модель. Додавши в ці клітини приблизно 2000 сполук, вчені виявили перспективну – Hit3. Ця сполука скасувала деякі морфологічні зміни клітин, пов'язані з БАС, змусивши розвинути складніші розгалуження у своїх розширеннях, утворити більше зв'язків із м'язовими клітинами та жити значно довше, ніж клітини, які не отримали Hit3.

Детальніше дослідження показало, що Hit3 діє на клітинні білки, так звані MAP4K, які відіграють ключову роль у відповіді клітин на стрес. Після активації MAP4K регулюють молекулярний шлях, який є критичним у вирішенні питання про те, живуть моторні нейрони чи вмирають під час БАС та інших нейродегенеративних патологій. Щоб визначити, який ефект може мати маніпуляція цим шляхом на тваринних моделях БАС, дослідники вводили мишам, які мали мутації в гені SOD1, відповідальному за найагресивнішу форму БАС, пов'язану з Hit3 сполуку під назвою MAP4Ki. Миші, які не отримували цю сполуку, мали різку втрату моторних нейронів і помирали в середньому через 129 днів. Однак миші, які отримували MAP4Ki, підтримували значно більше моторних нейронів і жили на 10 днів довше.

Незважаючи на збільшення виживаності лише на короткий час, ці результати свідчать про те, що лікування, яке блокує шлях MAP4K, може бути корисним у терапії БАС.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41419-023-06395-7>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com  
<https://health-ua.com>



**2024**  
**ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**  
**21-23 травня**  
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)  
**МЕДИЧНА ВИСТАВКА**  
**«ТанMED»**

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції.

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я АМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

Інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО** АЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

[www.gale-expo.com.ua/galmed](http://www.gale-expo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)

## ASIA-синдром: нові хвороби нового світу

### Продовження. Початок на стор. 20.

Інших імунологічних феноменів не спостерігалось. При обстеженні виявлено синдром сухого ока (тест Ширмера – 2 мм) і сітчасте ліведо в ділянці стегон.

Було встановлено такий клінічний діагноз: автоімунний запальний синдром, зумовлений ад'ювантами (ASIA-синдром), імовірно, спричинений силіконовими імплантатами, синдром сухого ока, поліартралгії, міалгії, сітчасте ліведо в ділянці стегон, анемія з наявністю імунологічних феноменів (виявлення антинуклеарних / антифосфоліпідних антитіл).

**Лікування.** Пацієнтці запропоновано видалення силіконових імплантатів, додаткове вживання вітаміну D (як регулятор імунної системи), припинити курити, анти-алергічні препарати, глюкокортикоїди, гідроксихлорохін, робити лікувальну фізкультуру, а також консультацію психолога. Від лікування пацієнтка відмовилася.

Спікерка звернула увагу, що сьогодні наявність антинуклеарних антитіл (які були позитивними в цієї хворої) вже не є рідкістю. Останніми роками фахівці спостерігають збільшення частоти виявлення антинуклеарних антитіл, особливо серед підлітків.

У дослідженні NHANES проводили визначення антинуклеарних антитіл у 13 519 учасників віком >12 років. Було виявлено підвищення частоти випадків виявлення антинуклеарних антитіл з 11,0% у 1988-1991 рр. до 16,1% у 2011-2012 рр. На думку науковців, така ситуація може зумовити збільшення поширеності автоімунних захворювань у майбутньому. Описану тенденцію пов'язують зі змінами в нашому харчуванні, способі життя, моделях сну та поведінки, а також у взаємодії з електронними пристроями, інфекціями, більшим рівнем стресу, змінами клімату (Dinse G.E. et al., 2022).

Нині виокремлюють декілька доменів ASIA, до яких належить синдром «хворого будинку», синдром Перської затоки, макрофагальний міофасціальний синдром, поствакцинальний синдром після вакцинації проти COVID-19.

### Синдром «хворого будинку»

В цьому випадку йдеться про приміщення, перебуваючи в якому значна частка людей (≥20%) відзначає погіршення самопочуття та дискомфорт. Частіше це офіси, рідше – житлові приміщення. Погіршення самопочуття пов'язують з такими факторами, як бактеріальне забруднення (найчастіша його причина – порушення роботи системи кондиціонування повітря), хімічні агенти, що виступають у ролі ад'ювантів (азбест, органічні алергени, цвіль, мікотоксини, фталати).

### Синдром Перської затоки

Це клінічний синдром, що характеризується м'язовою втомою, нездужанням, болем у м'язах, суглобах, атаксією, когнітивними порушеннями, припливами жару, головними болями, лихоманкою, висипами на шкірі, розладами шлунково-кишкового тракту, порушеннями сну. Вперше був описаний у військовослужбовців США та інших країн, що брали участь у воєнних діях у районі Перської затоки в 1991 р. Етіологія синдрому Перської затоки є недостатньо вивченою. Його розвиток пов'язують із множинними вакцинаціями під час служби в різних частинах світу, негативним впливом диму з нафтових свердловин, збідненого урану, наявністю фізичного та психологічного стресу. Хоча багаторазові вакцинації вважаються безпечними для здоров'я, проте в поєднанні зі стресом під час воєнних дій та іншими шкідливими чинниками навколишнього середовища вони можуть асоціюватися з несприятливими наслідками для здоров'я.

### Макрофагальний міофасціальний синдром

Уперше описаний R. Gherardi та співавт. у 1998 році. Характерними для нього є гістологічні зміни в м'язах і фасціях у дорослих пацієнтів, що супроводжується болем у м'язах, хронічною втомою. Типова локалізація запального процесу – дельтоподібний м'яз, який є основним місцем введення багатьох вакцин. Причина розвитку макрофагального міофасціального синдрому –

гідроксид алюмінію (міститься у вакцинах від вірусу гепатиту В, А, правця).

### Поствакцинальний синдром після вакцинації проти COVID-19

Вакцини проти COVID-19 містять речовини, які спричиняють надмірну стимуляцію імунної системи. Після проведення вакцинації проти COVID-19 зареєстровано випадки підгострого тиреоїдиту, ізольованого дефіциту адренкортикотропного гормону, атипичної хвороби Кавасаки, демієлінізуювальних неврологічних захворювань, автоімунної тромбоцитопенічної пурпури, автоімунного поліартрити, ревматоїдного артрити. Більшість випадків вищезазначених ускладнень були нетривалими та швидко минали на тлі призначення кортикостероїдів.

### Поєднання ASIA із системним червоним вовчаком (СЧВ) і антифосфоліпідним синдромом (АФС)

В осіб із високим ризиком розвитку автоімунних реакцій можливий розвиток СЧВ та АФС. Деякі дослідники вважають, що з метою запобігання цим ускладненням у таких людей перед вакцинацією слід проводити скринінг на антифосфоліпідні антитіла. Втім, однастайна позиція експертів щодо цього питання наразі відсутня.

### Висновки

Автоімунний / запальний синдром, зумовлений ад'ювантами, є новою реальністю, з якою доведеться мати справу лікарям будь-яких спеціальностей. Він асоційований з індивідуальною генетичною схильністю (HLA-DRBV01 або HLA-DRB4), а його розвитку передують контакт із тригерними факторами. Важливим фактором ризику розвитку ASIA вважають попередню алергію. Після видалення ад'юванта може спостерігатися регресія клінічних, лабораторних і морфологічних проявів.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**





## Алгоритм терапії міофасціального больового синдрому

**Міофасціальний больовий синдром (МФБС), що характеризується розвитком м'язової дисфункції та формуванням локальних хворобливих ущільнень в уражених м'язах, негативно впливає на якість життя пацієнта і потребує адекватного лікування.**

В лютому відбулася науково-практична конференція «Академія сімейного лікаря. Для кого небезпечні сезонні інфекції? Загроза сезонних інфекцій. Погляд пульмонолога, інфекціоніста, алерголога, ендокринолога, кардіолога, педіатра», під час проведення якої слово мала **професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України, кандидат медичних наук Мар'яна Миколаївна Селюк** із доповіддю «МФБС. Сучасні проблеми в практиці сімейного лікаря».

МФБС – поширена патологія, з якою сімейний лікар зустрічається досить часто. За даними Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), гострий біль може виникати в людини в середньому до 10 р/рік. Найпоширенішими є головний біль (73%), біль у спині (56%), м'язовий біль (56%).

МФБС – патологічний стан, зумовлений м'язовою дисфункцією, що характеризується болем і тривалим, а також стійким напруженням м'яза із формуванням у ньому болісних ущільнень (т. зв. тригерних точок). МФБС часто має хронічний перебіг. Захворювання може провокувати появу болю різного ступеня інтенсивності в кінцівках, шиї та спині.

Причинами МФБС є порушення рухового стереотипу (перенапруження різних груп м'язів), постави та ходи, сколіоз, сутулість, кіфотична деформація грудної клітки, синдром короткої ноги, плоскостопість.

Чинники ризику МФБС – важка фізична праця, тривалі статичні навантаження, різке повертання тулуба, вібрація, тривале неправильне положення тіла, переохолодження м'язів, фізичне перенапруження, гострий і хронічний емоційний стрес (емоційне напруження супроводжується напруженням м'язів), тривала іммобілізація кінцівок після переломів.

Міофасціальна дисфункція може ускладнювати хвороби вісцеральних органів і суглобів. Водночас слід пам'ятати, що саме ці патологічні стани провокують виникнення МФБС. Наприклад, ішемічна хвороба серця може формувати та активувати тригерні точки в драбинчастих, малому й великому грудному м'язах. За наявності гінекологічних хвороб больові відчуття, зумовлені напруженням м'язів, з'являються внизу живота, в попереку, крижах. Хвороби шлунково-кишкового тракту супроводжуються міофасціальним болем у паравerteбральних ділянках. У деяких хворих із хронічним

МФБС виявлено вітамінну недостатність, особливо вітамінів групи В, фолієвої, аскорбінової кислот.

МФБС має дві стадії – алгічну та тригерну. Для алгічної стадії характерні скарги на сильний біль, що з'являється або посилюється при навантаженнях. Біль зменшується або припиняється при масажі, дії тепла, зміні положення тіла чи після постізометричної релаксації (ППР). Під час пальпації зони ураження зазвичай немає чіткої межі, що визначає ділянку болю. М'язовий тонус над зоною ураження зазвичай підвищений. Тест на активне скорочення ураженого м'яза негативний, але на розтягнення – позитивний. При вібрації іррадіація болю відсутня.

За тригерної стадії МФБС біль в ураженому м'язі посилюється під час навантажень. При пальпації тригерних зон міофіброзу в товщі скелетних м'язів, а також у місцях переходу в сухожилля виявляються локальні болісні ущільнення різних розмірів. У разі вібраційного подразнення м'яза з'являється імпульсний біль з іррадіацією в навколишні тканини. Тест на активне скорочення та пасивне розтягнення позитивний. Після проведення сеансу ППР ділянки ущільнення м'язової тканини не зазнають якісних і кількісних змін.

Під час діагностики МФБС слід урахувати великі (обов'язкові) та малі критерії. До великих критеріїв належать скарги на регіональний біль, наявність тугого тяжу в м'язі при пальпації, ділянка підвищеної чутливості в межах тугого тяжу, характерний патерн відображеного болю або розладів чутливості (парестезій), обмеження обсягу рухів. Також слід звертати увагу на малі критерії (можуть змінюватися, але необхідна наявність хоча б одного із трьох), як-от виникнення болю чи розладів чутливості під час стимуляції (пальпації) тригерних точок, локальне скорочення при пальпації тригерних точок, зменшення болю за розтягнення м'яза або ін'єкції у місце ураження.

Також для діагностики МФБС використовуються критерії Тревелл та Симонса, до яких належать такі: зв'язок болю із фізичним перевантаженням, позотонічним напруженням або переохолодженням; наявність у м'язах болісних потовщень; відсутність гіпотрофії чи атрофії м'язів; поширення болю у віддалені від напруженого м'яза ділянки; «симптом стрибка» (пальпація в межах напружених м'язів зумовлює ще більше м'язове потовщення, болючість); виявлення відображеного болю під час стискання чи прокалювання тригерних точок; зникнення симптомів унаслідок специфічного місцевого впливу на напружений м'яз. Серед зазначених критеріїв одним з основних пунктів діагностики є знаходження активної тригерної точки та поява болю.

Під час лікування МФБС слід пам'ятати, що спазм м'язів – рефлекторна реакція у відповідь на біль, при цьому м'яз, скорочуючись, посилює біль. Іншими факторами, котрі посилюють біль, є емоційний стрес, а також дегенеративні зміни, локальна ішемія в тканинах.



М.М. Селюк

Лікування МФБС передбачає реабілітацію способу життя (рекомендовано уникати перенапруження та значних навантажень на хребет і м'язи, а також ліжкового режиму, який негативно впливає на процес реабілітації), медикаментозне лікування (аналгетики/НПЗП, міорелаксанти, високодозові вітаміни групи В).

Ефективним засобом для симптоматичного лікування спастичності є толперизон (препарат Мідокалм®) – міорелаксант центральної дії. Використовується як при м'язових спазмах центрального (за розсіяного склерозу, бокового аміотрофічного склерозу, інсульту), так і периферичного генезу (в разі люмбоішіалгії, спондилоартритів, міофасціального болю). Толперизон – центральний антагоніст нікотинічних рецепторів, інгібітор мультинейронних синапсів, натрієвих і кальцієвих каналів. Забезпечує блокаду потенціалозалежних Na<sup>+</sup>-каналів у комбінації з пригніченням Ca<sup>2+</sup>-каналів – знижує активність спінальних нейронів, що беруть участь у формуванні спастичності, шляхом обмеження потоку натрію через мембрану нервових клітин. Може застосовуватися не лише для купування спазму, а й для лікування нейропатичного болю, тому діє і на ноцицептивну передачу з додатковою перевагою центральної міорелаксуючої дії. Важливо: порівняно з іншими міорелаксантами толперизон має менш виражене погіршення моторики та відсутність седації.

Препарат Мідокалм® знижує центральну сенситизацію, збудливість центральних ноцицептивних нейронів, надходження больових імпульсів до ЦНС, покращує периферичний кровообіг, перешкоджає хронізації болю. Додавання Мідокалму до НПЗП (у середньому на 10 днів) скорочує термін лікування болю.

Слід згадати про існування й інших препаратів, які чинять антиспастичну дію, як-от баклофен (агоніст ГАМК-В-рецепторів), бензодіазепіни (позитивна алостерична модуляція рецептора ГАМК-А), тизанідин: активація α<sub>2</sub>-адренергічних рецепторів, циклобензаприн (блокада малих Toll-подібних рецепторів спінальної мікроглії), тіоколікозид (селективна спорідненість до рецепторів ГАМК і гліциновим рецепторам). Деякі дані підтверджують їхній знеболювальний ефект, однак через значну кількість побічних ефектів (затемнення свідомості, седація, апатія, серцева та дихальна недостатність тощо) ці препарати не використовуються для лікування больового синдрому (Deer T.R. et al., 2015).

Водночас Мідокалм® демонструє високий рівень безпеки, а також відсутність клінічно значущого збільшення кількості побічних ефектів за комбінації з НПЗП (Gusev E. et al., 2013). Переваги препарату: не чинить седативного ефекту, не збільшує часу реакції, тому і не впливає на керування, не спричиняє слабкості та не пригнічує розумової діяльності (Dulin J. et al., 1998).

Підготував **Олександр Соловій**

**МІДОКАЛМ**  
толперизон

**РЕКОМЕНДОВАНА СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ<sup>1</sup>**

в/м по 1 ампулі вранці та ввечері

по 1 таблетці 3 рази на день (450 мг/день)

**ЦІЛЬОВА ДОЗА – 450 МГ/ДОБУ**

ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ | 7 днів

ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ | не менше 14 днів відповідно до показань

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату МІДОКАЛМ**

**Склад.** Таблетки: діюча речовина: толперизону гідрохлорид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 150 мг толперизону гідрохлориду. **Ін'єкції:** діючі речовини: толперизону гідрохлорид, лідокаїну гідрохлорид; 1 мл розчину містить 100 мг толперизону гідрохлориду і 2,5 мг лідокаїну гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти з центральним механізмом дії. Код АТС М03В Х04. **Показання.** Таблетки. Симптоматичне лікування м'язового спазму у дорослих після перенесеного інсульту. **Ін'єкції.** М'язова спастичність, включаючи постінсультну спастичність, у випадках, коли ін'єкційна форма є методом вибору. **Протипоказання.** Таблетки. Гіперчутливість до діючої речовини або подібного з нею за хімічним складом еперизону, або до будь-якої з допоміжних речовин. Міастенія гравіс. Період годування груддю. **Ін'єкції.** Гіперчутливість до діючих речовин або подібного з толперизоном за хімічним складом еперизону, а також до будь-якої з допоміжних речовин та до інших амідних місцевознеболюючих засобів. Міастенія гравіс. Період годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Таблетки, ін'єкції. Нечасто (≥1/1000, <1/100): анорексія, безсоння, порушення сну, головний біль, запаморочення, сонливість, гіпотонія, відчуття дискомфорту в животі, діарея, сухість слизової оболонки порожнини рота, диспепсія, нудота, м'язова слабкість, міалгія, болі в кінцівках, астенія, дискомфорт, підвищена стомлюваність. **Ін'єкції.** Часто (≥1/100, <1/10): почервоніння у місці введення. **Упаковка.** Таблетки. 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 50 мг або по 150 мг у блістері, по 3 блістери в картонній упаковці. **Ін'єкції.** По 1 мл в ампулі з коричневого скла, по 5 ампул у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. **Р. п.:** № UA/7535/01/01, № UA/7535/02/01, № UA/7535/02/02; Наказ МОЗ України №1921 від 10.09.2021.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

1. Міщенко Т.С., Харіна К.В. Ефективність та безпека препарату Мідокалм у лікуванні постінсультної спастичності // Міжнародний неврологічний журнал. — 2016. — № 5(83).



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:  
01054, м. Київ, вул. Олександра Кониського, 17-Б. Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.  
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.gedeonrichter.com

REG.067.05.01K



Д.Д. Заболотна, д.м.н., І.В. Гогунська, д.м.н., професор, Т.В. Смагіна, к.м.н., В.І. Нестерчук, к.м.н.,  
ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

# Ефективність застосування натурального комплексу на основі респіраторного пробіотика *Lactobacillus helveticus MiMlh5* і гіалуронової кислоти при хронічному фарингіті та хронічному тонзиліті



Д.Д. Заболотна



І.В. Гогунська

Хворі на хронічний фарингіт (ХФ) і хронічний тонзиліт (ХТ) складають вагомую частку пацієнтів у щоденній практиці оториноларингологів та лікарів сімейної медицини в усьому світі. Симптоми ХФ і ХТ досить суттєво впливають на якість життя хворих (дискомфорт, відчуття стороннього тіла в глотці, сухий кашель від подразнення в горлі, неприємний запах із рота), змушують пацієнтів звертатися до спеціалістів у галузі патології верхніх дихальних шляхів, гастроентерологів, психотерапевтів, психологів.

Слизова оболонка верхніх дихальних шляхів, зокрема ротоглотки, – перша лінія захисту організму проти різноманітних патогенних факторів зовнішнього середовища, як-от бактеріальні, вірусні, грибкові мікроорганізми, промислові та хімічні подразники. Різноманітні патологічні зміни й uszkodження слизової оболонки, супутні захворювання можуть сприяти її альтерації у результаті впливу вищезазначених чинників [1, 2].

ЛОР-органи не є стерильними порожнинами, зокрема, в ротоглотці в нормі можуть існувати певні мікроорганізми (сапрофіти), які формують мікробіоценоз (автохтонну мікробіоту). За даними F.E. Dewhirst і співавт. (2010), порожнини рота та глотки – складні екосистеми, в яких можуть співіснувати >700 бактеріальних організмів [2]. Сапрофітні мікроорганізми утворюють на слизовій оболонці порожнини рота та глотки біоплівку з мікробних полісахаридів і муцину, а також продукують різні речовини (кислоти, спирти, лізоцим тощо), стимулюють продукцію секреторного імуноглобуліну, що обумовлює адекватну функцію місцевих імунних механізмів і протистоїть колонізації патогенними мікроорганізмами [1-3]. Склад мікробіоценозу глотки змінюється якісно та кількісно залежно від таких факторів, як вік пацієнта, наявність супутньої патології, умов зовнішнього середовища, харчування, шкідливих звичок, застосування лікарських засобів, рівня стресу тощо.

Дисбаланс у спільнотах резидентної мікрофлори (дисбактеріоз або дисбіоз) сприяє розвитку низки захворювань респіраторної, шлунково-кишкової, серцево-судинної, опорно-рухової та інших систем організму. Саме тому санація запалення в ротоглотці часто являє собою необхідний крок при лікуванні численних патологічних процесів.

Серед інших методів у лікуванні та профілактиці інфекційно-запальних захворювань ротоглотки перспективним є застосування

пробіотичних засобів. Згідно з висновками Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотики – це живі мікроорганізми, які сприятливо впливають на здоров'я людини та мають здатність протидіяти інфекціям у різних ділянках тіла [4].

Останніми десятиріччями в експериментальних і клінічних випробуваннях продемонстровано, що пробіотики, зокрема при їхньому місцевому застосуванні, можуть бути ефективними як профілактичний і лікувальний засіб за інфекцій верхніх дихальних шляхів, отиту [5-7]. Властивості пробіотичних штамів дозволяють їм агрегувати та конкурувати з патогенами за поживні речовини, простір і прикріплення до клітин господаря. Отже, вони можуть безпосередньо протистояти патогенам, а також у такий спосіб надавати корисні ефекти без впливу безпосередньо на метаболізм хазяїна.

Як ад'ювантні засоби в лікуванні хворих з інфекційно-запальною патологією порожнини рота та ротоглотки вже досить тривалий час успішно застосовуються пробіотики, що містять *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та PTA 5289 [8], *S. salivarius* K12 [9].

Нещодавно в Україні представлено новий пробіотичний засіб для місцевого застосування **Лактоангін** відомого виробника пробіотиків Nutrilinea S.r.l. (Італія). 1 таблетка **Лактоангін** містить *Lactobacillus helveticus MiMlh5* (тіндалізована бактеріальна культура) – 3,78 мг, гіалуронат натрію – 43,20 мг (що відповідає 40 мг гіалуронової кислоти), сухоробрик лікарський (*Sisymbrium officinale*) – 30,00 мг.

*Lactobacillus helveticus* представляє одну з >80 видів молочнокислих бактерій, які належать до роду *Lactobacillus*, а саме до групи *Lactobacillus delbrueckii*. В дослідженнях на шарі клітин глотки людини FaDu *in vitro* вивчені характеристики функціональних та імуномодулювальних властивостей *Lactobacillus helveticus MiMlh5* як перспективного фарингеального пробіотика [10-15].

У дослідженнях було доведено, що штам *Lactobacillus helveticus MiMlh5* ефективно знижує індукцію інтерлейкіну-6 (IL-6), IL-8 і фактора некрозу пухлини (залежно від дози). Також спостерігалася підвищена секреція IL-6,  $\gamma$ -інтерферону (IFN- $\gamma$ ), гранулоцито-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF) за умов експерименту. Штам MiMlh5 збільшив співвідношення GM-CSF/G-CSF, що сумісно з перемиканням імунної відповіді на шлях Th<sub>1</sub> [10].

Штам *Lactobacillus helveticus MiMlh5* (як окремо, так і в комбінації з *S. salivarius* ST3) продемонстрував ефективну адгезію до епітеліальних клітин глотки, модуляцію вродженого імунітету хазяїна шляхом індукції потенційно захисних ефектів, антагонізм до *S. pyogenes* через виключення та конкуренцію за сайти адгезії на клітинах (72% зниження біолюмінесценції *S. pyogenes* C11<sup>LucIF</sup>) [10, 12].

Важливо зауважити безпеку застосування *Lactobacillus helveticus*, зокрема штаму MiMlh5, який використовується як закваска у виробництві сиру грана падано. *Lactobacillus helveticus* є «загалом визнаним безпечним» мікроорганізмом, який отримав статус «Кваліфікована презумпція безпеки» (QPS) від Європейського органу з безпеки харчових продуктів (EFSA) [16]. Статус QPS – це мітка оцінки безпеки EFSA на основі «сукупності знань» або «знайомості» мікроорганізму. Отже, *Lactobacillus helveticus* заслуговує на статус QPS, оскільки він має довгу історію очевидного безпечного використання в харчових продуктах і є чутливим до більшості антибіотиків [17]. *Lactobacillus helveticus MiMlh5* також працює у своєму нежиттєздатному стані (парапробіотик), який є максимально безпечним, оскільки він не дозволяє мікроорганізму ні розмножуватися, ні передавати генетичний матеріал іншим бактеріям. Завдяки цьому **Лактоангін** зручний у застосуванні, адже не потребує зберігання в холодильній камері.

У клінічному дослідженні місцевого застосування пробіотичного засобу на основі штаму *Lactobacillus helveticus MiMlh5* у пацієнтів із рецидивувальним ринофарингітом продемонстровано значне покращення стану хворих після 90-денного лікування. Як у дорослих пацієнтів, так і в дітей клінічна симптоматика оцінювалася балами (за SNOT-20 та візуальною аналоговою шкалою, ВАШ), які значно знижувалися після лікування порівняно з початковими значеннями. Показники СРБ, ШОЕ й АСЛО в крові також зменшилися, що свідчить про зменшення запалення. У групі дітей спостеріглося зменшення кількості навчальних днів, втрачених через ринофарингіт і відсутність патогенної мікрофлори, за даними бактеріологічного дослідження мазків із зів'я в кінці дослідження [18].

До складу **Лактоангін**, крім пробіотичного штаму MiMlh5, входить гіалуронат натрію, який створює стійку захисну плівку та має високу здатність до зв'язування води, що забезпечує зволожувальний ефект, сприяє регенерації, зменшує відчуття подразнення слизової оболонки глотки. Водночас гіалуронат натрію посилює антагонізм *Lactobacillus helveticus MiMlh5* – зменшує адгезію *S. pyogenes* [12].

Третій компонент **Лактоангін** (сухоробрик лікарський) – засіб, що діє на залози верхніх дихальних шляхів, збільшуючи кількість мокротиння і розріджуючи його, що полегшує відхаркування. У Франції сухоробрик називають травою співаків і рекомендують його педагогам, артистам та іншим особам, котрі за професією напружують голос, як засіб, що пом'якшує болісні відчуття й запальний стан верхніх дихальних шляхів, зменшує хриплість.

Отже, завдяки своєму комплексному складу **Лактоангін** забезпечує комбіновану антибактеріальну, протизапальну, імуномодулювальну, заспокійливу, пом'якшувальну та регенерувальну дію на слизову оболонку ЛОР-органів.



**Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із ХФ і ХТ, залучених до дослідження**

Характеристика	ХФ (n=15)	ХТ (n=15)
Кількість чоловіків / жінок	6/9	7/8
Середній вік пацієнтів (роки)	35,8±11,78	34,07±11,3
Тонзилектомія в анамнезі	6	-
<b>Супутні захворювання*</b>		
Стоматологічні захворювання	5	6
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	5	3
Інші захворювання ШКТ	5	4
Захворювання серцево-судинної системи	2	4
Захворювання опорно-рухового апарату	2	4

Примітка: \* у частини пацієнтів спостерігали ≥2 супутніх захворювань.

**Таблиця 2. Суб'єктивні ознаки ХФ і ХТ**

Симптом	Кількість осіб	
	ХФ (n)	ХТ (n)
Першіння	6	2
Відчуття сухості	4	1
Відчуття печіння	3	0
Відчуття стороннього тіла в горлі	5	2
Відчуття стікання слизу задньою стінкою глотки	7	1
Галітоз	2	13
Сухий подразнювальний кашель	4	1
Утворення «гнійних пробок» у піднебінних мигдаликах	0	15

### Матеріали та методи

Мета клінічного дослідження – оцінка ефективності та безпеки застосування таблеток для розсмоктування **Лактоангін** у хворих на ХФ і ХТ.

Критерії включення:

- наявність суб'єктивних ознак ХФ або ХТ: прояви дискомфорту в горлі (першіння, відчуття сухості, печіння та стороннього тіла, стікання слизу задньою стінкою глотки), галітоз, сухий кашель;
  - наявність об'єктивних ознак ХФ або ХТ: гіперемія, сухість та витончення слизової оболонки ротоглотки, слиз на задній стінці глотки, гіперемія піднебінних дужок, наявність казеозно-гнійного детриту в лакунах;
  - чоловіки та жінки віком від 18 до 65 років;
  - здатність до адекватної співпраці з лікарем у процесі дослідження.
- Критерії виключення:
- тяжка супутня соматична патологія (в т. ч. цукровий діабет, імунодефіцитні стани);
  - наявність симптомів гострого запалення в ротоглотці з місцевими та системними ознаками ГРЗ, регіонарним лімфаденітом;
  - вагітність, лактація.

До випробування залучили 30 хворих (по 15 пацієнтів із ХФ і ХТ).

Клініко-демографічні дані пацієнтів, залучених до дослідження, наведено в таблиці 1.

Серед хворих на ХФ і ХТ часто спостерігалися супутні захворювання шлунково-кишкового тракту. Так, зокрема, >½ усіх пацієнтів, котрі брали участь у випробуванні, мала супутній діагноз – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Відомо, що подразнення слизової глотки

**Таблиця 3. Вираженість суб'єктивних ознак ХФ і ХТ при застосуванні Лактоангін**

Суб'єктивна ознака (симптом)	Кількість хворих із ХФ/ХТ (n)	Середнє значення вираженості симптому в балах		Емпіричне значення критерію	p
		день 1	день 30		
Дискомфорт у горлі	15/15	1,767±0,568	1,233±0,679	2,57	0,016*
Галітоз	13/3	1,875±0,806	1±0,73	2,333	0,034*
Утворення «гнійних пробок» у піднебінних мигдаликах	15/0	2,308±1,109	1,385±0,961	2,009	0,068

Примітка: \* p<0,05.

**Таблиця 4. Вираженість об'єктивних ознак ХФ і ХТ при застосуванні Лактоангін**

Суб'єктивна ознака (симптом)	Кількість хворих із ХФ/ХТ (n)	Середнє значення вираженості симптому в балах		Емпіричне значення критерію	p
		День 1	День 30		
Гіперемія слизової ротоглотки	15/0	1,533±0,516	1,2±0,676	1,323	0,207
Слиз на задній стінці глотки	12/0	1,5±0,674	1±0,603	2,171	0,053
Застійна гіперемія піднебінних дужок	0/15	1,867±0,64	1,267±0,458	2,201	0,045*
Казеозно-гнійний вміст у лакунах	0/15	2,133±0,64	1,667±0,816	3,5	0,004**

Примітки: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

**Таблиця 5. Динаміка ВАШ (фарингеальні симптоми) в хворих на ХФ і ХТ при застосуванні Лактоангін**

День дослідження	Середнє значення ВАШ у балах		p (ХФ/ХТ)
	хворі на ХФ	хворі на ХТ	
День 1	3,8±0,676	4±1	
День 10	3,33±0,9	3,6±0,986	
День 20	3±0,845	3,4±0,986	
День 30	2,8±0,775	3,2±0,941	0,013*/0,075

Примітка: \* p<0,05 (при порівнянні оцінки ВАШ у день 1 та день 30).

рефлюксатами (соляна кислота, пепсин) сприяє порушенню функції місцевого імунітету ВДШ і дисбіозу.

Пацієнти (відповідно до рекомендації виробника) повільно розсмоктували 1 таблетку **Лактоангін** ввечері після вживання їжі та гігієни порожнини рота.

Тривалість спостереження для кожного хворого становила 30 діб. До початку застосування **Лактоангін** та після його закінчення (30-й день) отримували мазок із ротоглотки пацієнтів для мікробіологічного дослідження, виконували якісне і кількісне дослідження мікрофлори з визначенням рівня колонізації, ідентифікацію за родом, а також видом бактерій.

Для визначення ефективності застосування **Лактоангін** оцінювали вираженість об'єктивних і суб'єктивних клінічних ознак ХФ/ХТ на початку дослідження, а також на 10-й, 20-й та 30-й дні спостереження. Виокремлено основні скарги пацієнтів із ХФ і ХТ (суб'єктивні ознаки): дискомфорт у горлі (першіння, біль, відчуття сухості в глотці); відчуття стікання слизу задньою стінкою глотки; утворення «гнійних пробок» у лакунах мигдаликів, галітоз. Під час орофарингоскопії лікарем оцінювалися об'єктивні симптоми ХФ (гіперемія слизової оболонки ротоглотки, сухість, витончення слизової оболонки ротоглотки, слиз на задній стінці глотки) і ХТ (гіперемія піднебінних дужок, наявність казеозно-гнійного детриту в лакунах піднебінних мигдаликів). Ступінь вираженості кожного симптому визначали в балах за такою шкалою: 0 – відсутність ознаки; 1 – слабкий

ступінь вираженості; 2 – помірний ступінь вираженості; 3 – значний ступінь вираженості.

На початку та наприкінці дослідження пацієнтом виконувалася власна загальна оцінка ступеня тяжкості проявів ХФ/ХТ (фарингеальних симптомів) за шкалою ВАШ шляхом відповіді на таке запитання: «Наскільки симптоми, пов'язані з ХФ/ХТ, турбують Вас сьогодні?». Пацієнту пропонували зробити позначення на відрізок в 10 см, де 1 см відповідає 1 балу (рис. 1), при цьому варіант відповіді «не турбують взагалі» приймається за 0 балів, а відповідь «дуже сильно турбують», – за 10 балів.

Продовження на стор. 46.

# ЛАКТОАНГІН

**НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС на основі  
респіраторного пробіотика та гіалуронової кислоти  
ДЛЯ ПІДТРИМКИ ЗДОРОВ'Я ГОРЛА**

**Lactobacillus helveticus MiMh5**  
**СПРИЯЄ ПІДТРИМЦІ нормального мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів**

**гіалуронова кислота**  
**ОЧИЩАЄ і ЗВОЛОЖУЄ слизову оболонку ротоглотки, підтримує її регенерацію**

**сухоробрік лікарський**  
**ПОМ'ЯКШУЄ неприємні відчуття у горлі, має протизапальні властивості**

**Склад:** 1 таблетка містить: основні речовини: гіалуронат натрію - 43,20 mg (mg) (що відповідає 40 mg (mg) гіалуронової кислоти), сухоробрік лікарський - 30,00 mg (mg), Lactobacillus helveticus MiMh5 (тиндалізована бактеріальна культура)\* - 3,78 mg (mg); допоміжні речовини: наповнювачі - ізомальт, гідроксипропілцелюлоза; антизлежучі речовини - магнієві солі жирних кислот, діоксид кремнію; покритві речовини - гідрокси пропілметилцелюлоза, целюлоза, жирні кислоти, гліцерин; регулятор кислотності - лимонна кислота; барвник - кальцій карбонат, ароматизатор Альпесин. Не містить глютену та лактози. **Рекомендації щодо застосування:** може бути рекомендована, як додаткове джерело біологічно активних речовин для нормалізації функціонування ЛОР-органів (вуха, горла, носа), відновлення комфорту у горлі. Сприяє підтримці нормального мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів, в тому числі, у дітей, які адаптуються до дитячих колективів, а також підтримці рівноваги імунної системи, особливо у період сезонних захворювань. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Застереження щодо застосування:** не застосовувати дітям віком до 3 років. Не перевищуйте добову дозу. Дітичню добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Містить поліолі: надмірне споживання може мати проносний ефект. **Форма випуску:** таблетки. Не є лікарським засобом. **Умови зберігання:** зберігати у сухому та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Виробник:** Нутріліна С.р.л., Італія для ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», Україна, 08135, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. ТУ У 10.8-3846809-013:2022. Інформація призначена для працівників охорони здоров'я. Скорочена версія тексту маркування.

**Valartin** | Valeo artis  
Мистецтво творити здоров'я  
www.valartin.com



# Ефективність застосування натурального комплексу на основі респіраторного пробіотика *Lactobacillus helveticus MiMlh5* і гіалуронової кислоти при хронічному фарингіті та хронічному тонзиліті

Продовження. Початок на стор. 44.

Після закінчення курсу лікування виконувалася оцінка ступеня поліпшення стану пацієнта за шкалою CGI-I (шкала глобального клінічного враження, підшкала оцінки ступеня поліпшення стану). Хворому пропонували порівняти свій стан до лікування і після, оцінити те, наскільки він змінився:

- виражено покращився;
- помітно покращився;
- дещо покращився;
- без змін;
- дещо погіршився;
- став помітно гірше;
- дуже сильно погіршився.

Із 7 можливих градацій позитивною відповіддю на лікування вважається відповідність категоріям «виражене поліпшення» або «помітне поліпшення». В іншому випадку відповідь на лікування розглядається як негативний результат.

Достовірність отриманих результатів оцінювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента ( $p < 0,05$  вважалося статистично значущим).

## Результати та обговорення

### Оцінка ефективності лікування в групах дослідження за результатами шкали фарингеальних симптомів

Після початку застосування Лактоангіну серед хворих на ХФ і ХТ спостерігалася поступове зменшення вираженості суб'єктивних та об'єктивних ознак запальної патології ротоглотки.

На 1-й день дослідження всі пацієнти із ХФ і ХТ (30 хворих) повідомляли про наявність різноманітних проявів відчуття дискомфорту в глотці (табл. 2).

Оскільки кількість осіб із різними вищезазначеними симптомами не дозволяла виконати достовірну оцінку, пацієнтам запропонували оцінити перелічені суб'єктивні прояви як «дискомфорт у горлі». В дослідженні спостерігалася зменшення вираженості дискомфорту в горлі, причому різниця між показниками в 1-й та 30-й день спостереження була статистично достовірною ( $p < 0,05$ ). Також після курсу застосування Лактоангіну достовірно знизилася оцінка пацієнтами симптому «галітоз» ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Результати оцінки вираженості об'єктивних ознак ХФ і ХТ при застосуванні Лактоангіну наведено в таблиці 4.

Після курсу застосування Лактоангіну за отофарингоскопії спостерігалася зменшення ознак ХФ і ХТ, однак достовірними були зміни таких симптомів ХТ, як застійна гіперемія піднебінних дужок, казеозно-гнійний вміст у лакунах ( $p < 0,05$ ).

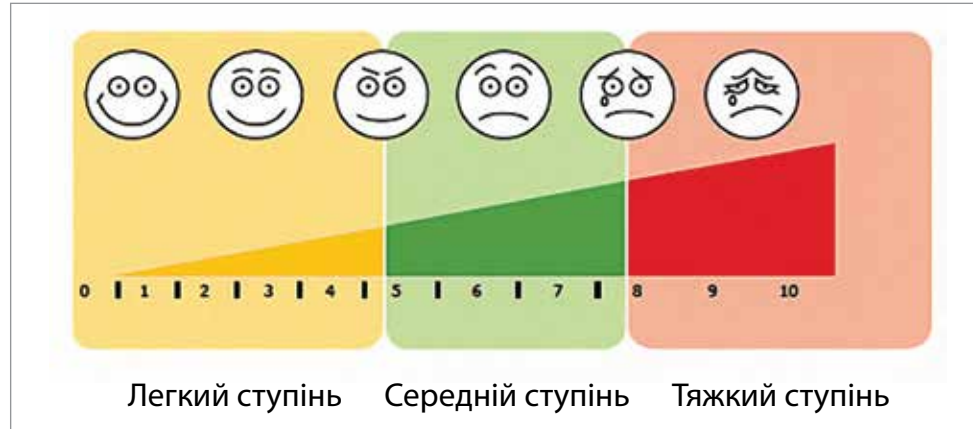


Рис. 1. ВАШ для оцінки симптомів ХФ/ХТ

Отже, позитивну динаміку вищезазначених суб'єктивних та об'єктивних ознак ХФ і ХТ можна пов'язати зі сприятливим впливом *Lactobacillus helveticus MiMlh5* на орофарингеальний мікробіоценоз та дією двох інших компонентів Лактоангіну (гіалуронату натрію, сухоробріка лікарського) на слизову оболонку ротоглотки, що зменшували прояви дискомфорту в глотці.

### Оцінка ефективності лікування в групах дослідження за ВАШ

Для порівняння оцінки ВАШ (вираженість фарингеальних симптомів) у процесі дослідження використано t-критерій Стьюдента для залежних вибірок. Дані представлено в таблиці 5.

Відповідно до отриманих результатів виявлено зменшення середнього показника ВАШ у процесі спостереження серед пацієнтів із ХФ і ХТ. Однак достовірною була різниця у ВАШ до та після застосування Лактоангіну в групі пацієнтів із ХФ.

### Оцінка ефективності лікування за шкалою CGI-I

Дані опитування пацієнтів груп дослідження за шкалою CGI-I (шкала глобального клінічного враження, підшкала оцінки ступеня поліпшення стану) фіксувалися на початку дослідження та на 30-й день спостереження.

Загалом 15 пацієнтів із ХФ і 14 хворих із ХТ (96% від загальної кількості осіб у дослідженні) оцінили свій стан на 30-й день лікування як «виражено покращився» та «помітно покращився». Серед усіх пацієнтів оцінка «виражено покращився» була зафіксована 20 особами (66,7%). Один хворий на ХТ оцінив свій стан за шкалою CGI-I як «дещо покращився». Не було зареєстровано негативної відповіді на лікування. Отже, наведені дані шкали CGI-I підтверджують високу ефективність застосування Лактоангіну хворими на ХФ і ХТ (рис. 2).

### Результати мікробіологічних досліджень

При мікробіологічному дослідженні мазків із ротоглотки на 1-й день спостереження в хворих

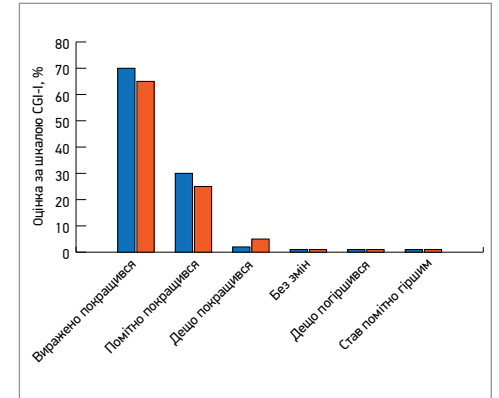


Рис. 2. Оцінка ступеня поліпшення стану хворих на ХФ і ХТ за шкалою CGI-I

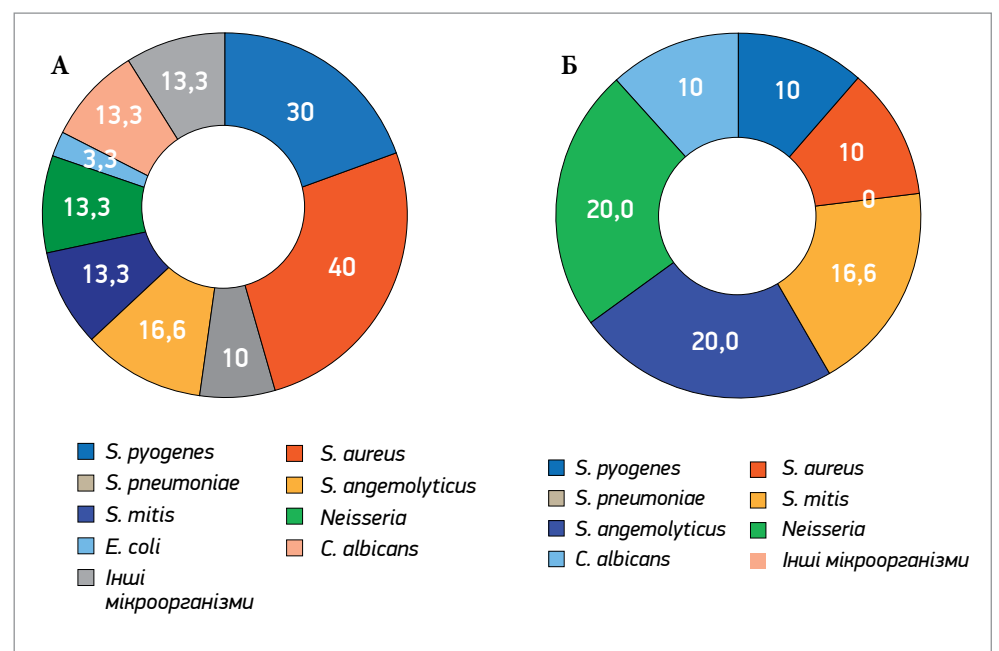


Рис. 3. Якісний склад мікробіоценозу ротоглотки хворих на ХТ і ХФ до застосування Лактоангіну (А) та на 30-й день його застосування (Б)

на ХТ і ХФ виділено переважно грам-позитивну мікрофлору (зокрема, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* в 30, 40 та 13,3% пацієнтів відповідно) в кількості  $10^3$ - $10^6$  КУО/мл. У частки досліджуваних (5 хворих на ХФ і 7 хворих на ХТ) виявлено асоціації з 2-3 мікроорганізмів. У 4 пацієнтів висіяно *C. albicans* у кількості  $10^2$ - $10^4$  КУО/мл, однак клінічних ознак отофарингеального кандидозу в них не спостерігалася. Розподіл мікроорганізмів у відсотковому еквіваленті до та після застосування Лактоангіну представлено в діаграмах (рис. 3).

Наприкінці спостереження в залучених до дослідження хворих на ХФ і ХТ спостерігалася позитивні зміни в якісному складі виділеної з ротоглотки мікрофлори. На 1-й день спостереження *S. pneumoniae* було знайдено в 3 пацієнтів, на 30-й день – у жодного. Також не висівалася *E. coli*,

яку було виділено в 1 пацієнта із ХФ на початку дослідження. Зменшився відсоток хворих, у яких були висіяні *S. pyogenes* (із 30 до 10%), *S. aureus* (із 40 до 10%), *C. albicans*. Слід зазначити, що серед пацієнтів, у яких продовжували висіватися *S. pyogenes* і *S. aureus*, зменшилися показники мікробного обсіменіння до  $10^2$ - $10^3$  КУО/мл.

Отже, відповідно до отриманих результатів мікробіологічних досліджень *Lactobacillus helveticus MiMlh5* сприяє поступовому витісненню патогенних мікроорганізмів і відновленню резидентної мікрофлори ротоглотки.

У проведеному випробуванні спостерігався сприятливий профіль переносимості та безпеки досліджуваного засобу Лактоангін. Не було зареєстровано жодного випадку побічної дії серед пацієнтів із ХФ і ХТ.

## Висновки

У дослідженні продемонстровано, що застосування Лактоангіну в пацієнтів із ХФ і ХТ може зумовлювати поступовий регрес об'єктивних і суб'єктивних клінічних проявів захворювання та сприяти покращенню якості їхнього життя. Згідно з результатами мікробіологічного дослідження, *Lactobacillus helveticus MiMlh5* сприяв поступовому витісненню патогенних мікроорганізмів і відновленню резидентної мікрофлори ротоглотки в більшості хворих на ХТ і ХФ.





І.П. Мазур, д.м.н., професор, кафедра терапевтичної стоматології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Менеджмент болю в стоматологічній практиці: застосування німесулід



І.П. Мазур

Невід'ємною складовою професійної діяльності лікаря-стоматолога є менеджмент болю та запалення. За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), біль – це непріємний сенсорний та емоційний суб'єктивний досвід, асоційований з фактичним або потенційним ушкодженням тканин. Стоматологічні втручання часто супроводжуються ускладненнями у вигляді болю та набряку, причому саме біль є одним із найпоширеніших і найзначиміших ускладнень (Hargaji A., Rakhshan V., 2015; Osunde O.D. et al., 2012).

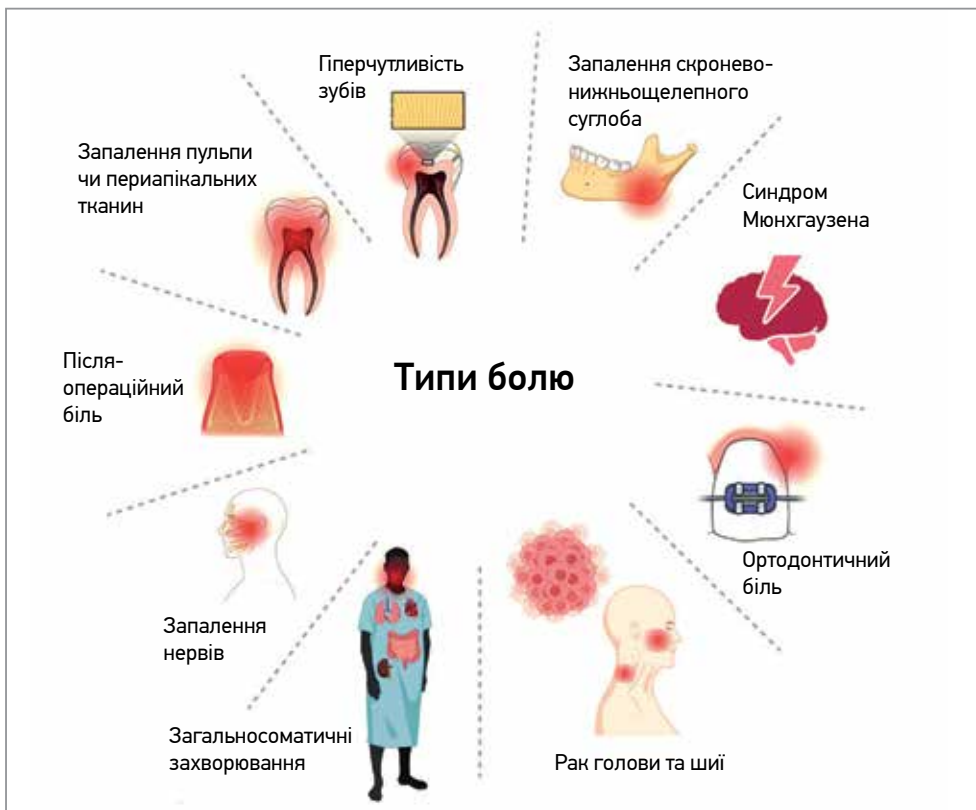


Рис. 1. Основні причини орофасіального болю (Kotowska-Rodziewicz A. et al., 2023)

Природа та тяжкість болю залежать і від сенсорних впливів від ушкоджених ділянок, і від афективно-когнітивних особливостей кожного окремого пацієнта. У стоматології біль зазвичай походить від пульпи чи пародонтальних зв'язок, хоча причини можуть бути й іншими (рис. 1); нерідко пацієнту складно ідентифікувати чітку локалізацію та/або причину болю (Del Muro Casas F.E. et al., 2018).

Ушкодження тканин ротової порожнини, в т. ч. зубів, активує і запальні процеси, під час яких вивільняється спектр медіаторів болю. До останніх належать, зокрема, простагландини та брадикинін, які спричиняють підвищену чутливість і збудливість периферійних ноцицепторів (периферійну сенсibiliзацію). Повторна ноцицептивна стимуляція, яка походить з периферії, спричиняє збільшення вмісту збуджувальних амінокислот (глутамату, аспартату) та субстанції P, що активують N-метил-D-аспартатні рецептори

постсинаптичних нейронів другого порядку в задніх рогах спинного мозку. Це надмірно стимулює нейрони центральної нервової системи (центральна сенсibiliзація), сприяючи тривалій персистенції болю після стоматологічних хірургічних втручань (Del Muro Casas F.E. et al., 2018).

### 3D-підхід до лікування болю в стоматології

Оскільки біль є однією з основних причин звернення пацієнтів до стоматолога, лікар повинен бути обізнаним із сучасними концепціями менеджменту болю. Так, запропоновано 3D-підхід до лікування болю в стоматології. Компонентами 3D-підходу є етіологічна діагностика больового синдрому (diagnosis), стоматологічне лікування (dental treatment) та фармакотерапія (drugs) (Hargreaves K., Abbott P.V., 2005). Виявлення причини болю – первинне завдання лікаря, оскільки від цього залежатиме подальша

тактика. Причини орофасіального болю, які передбачають ураження твердих тканин: карієс, гіперчутливість дентину, синдром сухої лунки та остеоїеліт; причини болю з ураженням м'яких тканин – пульпіт, гінгівіт, пародонтит, перикоронарит (Pahade A. et al., 2023).

Основна група препаратів, які застосовуються в стоматології для усунення болю, – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Ці засоби блокують циклооксигеназу (ЦОГ), протидіючи синтезу простагландинів, отже, й розвитку запалення і больового синдрому (рис. 2) (Del Muro Casas F.E. et al., 2018).

### Рекомендації Американської стоматологічної асоціації з фармакотерапії гострого стоматологічного болю (2024)

Цьогоріч у лютому Американська стоматологічна асоціація (American Dental Association) видала рекомендації з фармакологічного лікування гострого стоматологічного болю в підлітків, дорослих, дорослих старшого віку. Відповідно до цих рекомендацій, першою лінією постпроцедурної стоматологічної аналгезії є неопіодні аналгетики: НПЗП у формі монотерапії або у поєднанні з парацетамолом. Лише в тих рідкісних випадках, коли контроль болю за допомогою НПЗП та парацетамолу є неадекватним, рекомендовано додати до лікування опіоїди в мінімальній ефективній дозі та протягом мінімального періоду часу (наприклад, 5-7,5 мг гідрокодону чи 5 мг оксикодону протягом <3 днів). Якщо пацієнт не переносить НПЗП, рекомендовано застосовувати монотерапію парацетамолом у повній терапевтичній дозі (1000 мг) або комбінацію парацетамолу (325 мг) з опіоїдом. Робоча група Американської стоматологічної асоціації не рекомендує пероральне, субмукозальне чи внутрішньом'язове застосування кортикостероїдів для усунення гострого післяопераційного стоматологічного болю.

Перед проведенням втручання пацієнтів слід попередити, що вони відчуватимуть певний біль, який можна контролювати за допомогою аналгетиків, а також обговорити із хворими їхній попередній досвід і побажання щодо менеджменту болю. Перед призначенням аналгетичних засобів необхідно з'ясувати медичний та соціальний анамнез пацієнта, в т. ч. вживання наркотичних засобів (із метою виявлення потенціалу формування залежності). Для мінімізації побічних ефектів знеболювальні засоби призначають у найменшій ефективній дозі, достатній для усунення больового синдрому.

Для усунення болю, обумовленого пульпітом, некрозом пульпи чи гострим апікальним абсцесом, першою лінією терапії також є НПЗП (як монотерапія або в поєднанні з парацетамолом). Однак у рекомендаціях зазначено, що в таких випадках фармакотерапія – лише спосіб тимчасового зменшення інтенсивності болю до проведення остаточного стоматологічного лікування (Carrasco-Labra A. et al., 2024).

### Німесулід – один із найпризначуваних препаратів у стоматології

НПЗП, у яких переважає вплив на ЦОГ-2 (коксиби, німесулід), мають кращий профіль безпеки, ніж неселективна підгрупа цих препаратів (Vane J.R. et al., 1998).

Механізми знеболювальної та протизапальної дії німесулід поширюються значно далі, ніж

блокада ізоферментів ЦОГ, а також включають інгібування вироблення гістаміну, протидію вивільненню прозапального інтерлейкіну-6 і синтезу, вивільненню субстанції P (Kress H.G. et al., 2015). Додаткові переваги німесулід – здатність зменшувати вивільнення активних форм кисню, обмежувати адгезію нейтрофілів до судинного ендотелію та пригнічувати металопротеїнази, які беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу, передачі больових стимулів (Suleyman H. et al., 2008; Singla A.K. et al., 2000).

Ефективність німесулід в контролі післяопераційного болю після стоматологічних хірургічних втручань доведено в низці досліджень, проведених протягом останніх 40 років. Так, G. Cornaro (1983) виявили, що відмінну чи хорошу оцінку знеболювального ефекту німесулід надали 64% пацієнтів, а плацебо – лише 25%. У дослідженні A. Salvato та співавт. (1984) було отримано ще кращий результат: ефективність знеболювання німесулідом оцінили як відмінну чи хорошу 95% учасників. У рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні J.P. Ragot і співавт. (1994) на лікування німесулідом у дозі 100 мг відповіли 77,7% учасників, яким проводилося видалення третього моляра. Це дослідження є особливо важливим для доказової бази німесулід, оскільки в ньому підвищення дози до 200 мг не забезпечувало додаткового покращення аналгетичного ефекту, отже, стандартної дози 100 мг достатньо в більшості випадків. Додаткового призначення парацетамолу потребували лише 27% пацієнтів, які отримували німесулід, а також 70% осіб групи плацебо. L. Levriani та співавт. (2008) провели проспективне дослідження, присвячене оцінці ефективності різних НПЗП при хірургічних втручаннях на ретинуваних третіх молярах. З'ясувалося, що німесулід – найпризначуваний препарат цього класу; лікарі надавали перевагу саме німесулід в 68% випадків. Німесулід виявився ефективнішим за інші НПЗП у зменшенні інтенсивності болю та забезпеченні повного усунення больового синдрому в день хірургічного втручання, особливо в разі прийому до початку больових відчуттів. У разі прийому німесулід повне усунення болю в день операції спостерігалось в 72,6% хворих, а за прийому інших НПЗП – лише в 54,7%. Німесулід забезпечував швидкий початок аналгетичної дії: у ≈70% пацієнтів ефект спостерігався вже через 15 хв після прийому препарату.

### Превентивна аналгезія за допомогою німесулід

Важливе поле для застосування НПЗП у стоматології – превентивна аналгезія. За визначенням, превентивна аналгезія – антиноцицептивне лікування, що запобігає установленню патологічної центральної обробки аферентних сигналів, яка підсилює післяопераційний біль (Kumar S.S. et al., 2021).

Дослідники рекомендують розпочинати вживати знеболювальні засоби за 1-2 год до початку процедури, оскільки раннє пригнічення запальних процесів, які беруть участь у розвитку післяопераційного болю, як-от каскаду арахідонової кислоти, є набагато ефективнішим за пригнічення вже активованих ноцицептивних шляхів (Costa F.W.G. et al., 2015; Savage M.G., Henry M.A., 2004).

У потрійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні S.S. Kumar і співавт. (2021) оцінювали ефективність превентивного знеболення за допомогою різних аналгетиків при хірургічному видаленні третіх молярів

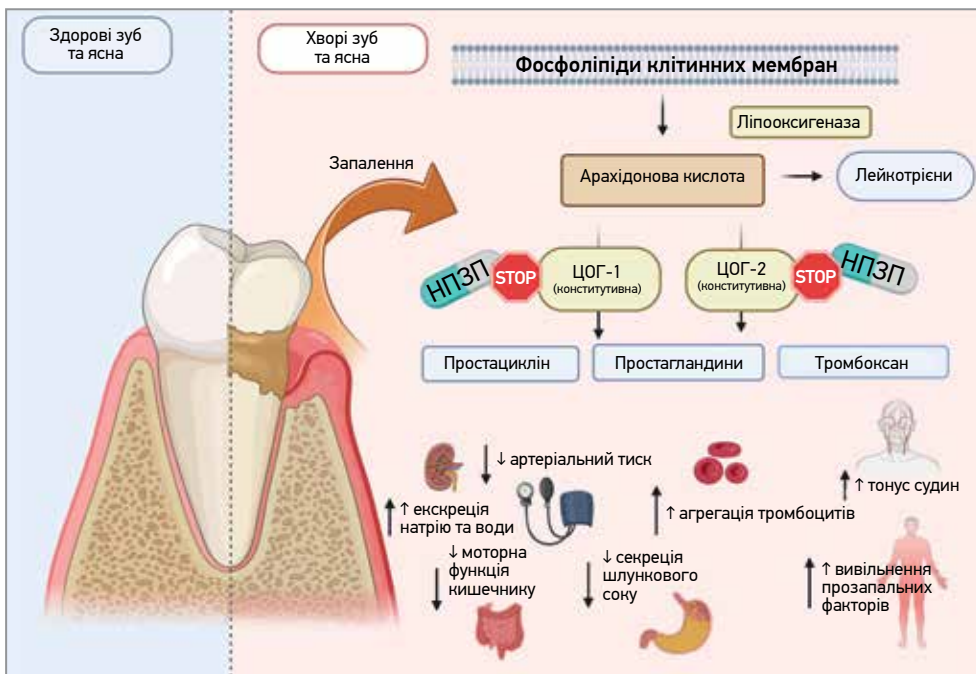


Рис. 2. Ефекти НПЗП, обумовлені впливом на ЦОГ (Kotowska-Rodziewicz A. et al., 2023)



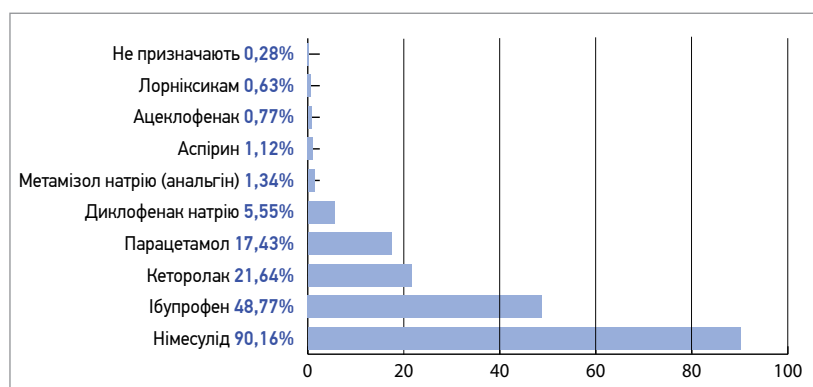


Рис. 3. Призначення НПЗП лікарями-стоматологами в 2023 р.

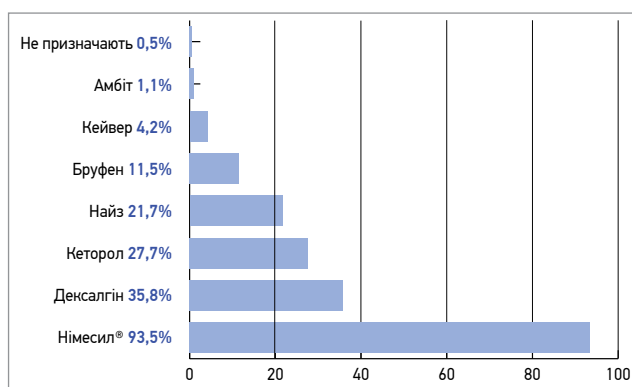


Рис. 4. Лікарські засоби для менеджменту болю і запалення в стоматології

нижньої щелепи. Німесулід (100 мг) забезпечував відмінну профілактику післяопераційного болю та контроль набряку. Медіана часу до прийому препарату відчаю (парацетамолу) на тлі прийому німесуліду була більшою, ніж на тлі вживання ібупрофену (28,5 проти 16,5 год). В іншому випробуванні доведено ефективність превентивної анальгезії при видаленні третіх молярів дексаметазоном (8 мг) і німесулідом (100 мг) порівняно з комбінацією дексаметазону та плацебо. Застосування німесуліду забезпечувало достовірно меншу інтенсивність болю через 2, 4 та 12 год після втручання, меншу потребу в анальгетиках відчаю та довший час до прийому цих анальгетиків (Barbalho J.C. et al., 2017). Нещодавній масштабний метааналіз R. Penha Pimenta та співавт. (2024) виявив високоякісні докази ефективності німесуліду в зниженні болю (оцінка проводилася через 24 год після стоматологічного втручання) та зменшенні споживання інших анальгетиків.

R.L. Avelar і співавт. (2012) провели цікаве дослідження за участю пацієнтів, які потребували видалення обох нижніх третіх молярів. Перед видаленням першого зуба одній групі призначали мелоксикам (7,5 мг 1 р/12 год тричі за 1 год до втручання), а другій – німесулід (100 мг 1 р/12 год в аналогічному режимі). Перед видаленням другого зуба призначення відбувалися навпаки. Учасники обох груп отримали інструкції за потреби приймати 750 мг парацетамолу. Виявилося, що німесулід чинив кращий анальгетичний вплив, ніж мелоксикам, а також дівіше усував набряк і тризм. На думку авторів, саме такий режим прийому німесуліду (100 мг за 1 год до операції та 1 р/12 год протягом 2 днів) – найефективніший для ліквідації післяопераційного набряку та болю.

### Німесил® – бренд № 1 серед препаратів німесуліду

Нещодавно було проведено опитування 1423 лікарів-стоматологів із середнім досвідом роботи 21 рік (Мазур І.П. і співавт., 2023). 42,52% учасників мали спеціалізацію «стоматологія», 38,93% – «терапевтична стоматологія», 13,56% – «ортопедична стоматологія». З'ясувалося, що в лікарів терапевтичного профілю найбільша частота звернень (76,67%) припадає на лікування пульпіту та періодонтиту; також часто звертаються хворі, які потребують лікування карієсу, заміни пломби, проведення професійної гігієни порожнини рота, профілактичного огляду. До лікарів хірургічного профілю пацієнти найчастіше зверталися із запитом на видалення зубів (66,34%), лікування інфекційно-запальних процесів у порожнині рота (30,36%) та скаргами на больовий синдром у щелепно-лицевій ділянці, зубях (33,94%).

За результатами опитування, на больовий синдром скаржилися 37,88% хворих стоматологів-терапевтів і 33,94% пацієнтів стоматологів-хірургів. Окрім того, лікування інфекційно-запальних процесів ротової порожнини потребували 21,93% хворих стоматологів терапевтичного профілю і 30,36% пацієнтів стоматологів хірургічного профілю. 20,03% хворих стоматологів-хірургів мали травму зубів або зубощелепної ділянки. Всі ці клінічні ситуації потребували використання НПЗП.

За статистичними даними, в 2020 р. частка використання німесуліду становила 85,98%; у 2021 р. – 85,89%. Станом на першу половину 2023 р. застосування цієї діючої речовини респонденти відзначили в 90,16% випадків (рис. 3).

Серед брендів німесуліду та інших НПЗП, які лікарі-стоматологи найчастіше призначають

своїм пацієнтам із метою усунення болю та запалення, перше місце посів Німесил® (93,5%) (рис. 4).

Частота призначень НПЗП лікарями стоматологічного профілю була високою: 12,05% респондентів призначали НПЗП 2-3 пацієнтам на день, 19,75% – 1 хворому на день, а 48,14% – <5 пацієнтам на тиждень.

Автори дійшли висновку, що висока частота звернень до лікаря-стоматолога з больовим синдромом у щелепно-лицевій ділянці та необхідність оперативних стоматологічних втручань зумовлюють часте використання НПЗП.

У призначеннях препаратів цієї групи лідером є молекула німесуліду.

### Висновки

Німесулід є добре вивченим ефективним і безпечним НПЗП, який з успіхом використовується для усунення болю в стоматологічній практиці. Механізм дії німесуліду полягає не лише в класичному для цієї групи препаратів інгібуванні ЦОГ, а й у низці інших сприятливих впливів: інгібуванні вироблення гістаміну, протидії вивільненню прозапального інтерлейкіну-6 і синтезу та вивільненню субстанції P, здатності зменшувати вивільнення активних форм кисню, обмеженні адгезії нейтрофілів до судинного ендотелію, пригніченні матриксних металопротеїназ.

Висока ефективність та швидке настання ефекту під дією німесуліду забезпечили цьому препарату заслужену високу популярність серед лікарів, що підтверджують результати нашого опитування. Відповідно до даних цього опитування, найширше застосовуваним у стоматології німесулідом на теренах України є бренд Німесил® («Берлін-Хемі АГ», Німеччина).

**Німесил®**

**БАГАТОФАКТОРНИЙ  
МЕХАНІЗМ ДІЇ  
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ  
РІЗНИХ ТИПІВ  
БОЛЮ<sup>2\*</sup>**

**НІМЕСУЛІД №1  
В УКРАЇНІ**

**ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>**

**Апельсиновий  
смак**

<sup>1</sup> За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармастандарт» компанії «Proxima Research».

<sup>2</sup> Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.

\* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група:** неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 одозовий пакет по 2 г гранул німесуліду 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 одозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗП або до будь-якої допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лямбінність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторії Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил®. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®, затвердженої наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №УА/9855/01/01.

**За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:** Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

Код UA-NM-03-2023-V1-ріпінт. Дата затвердження 29.05.2023.



# Диклоберл® diclofenac sodium

**ДИКЛОФЕНАК  
№1 В УКРАЇНІ**  
ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>



**✓ АМПУЛИ СИСТЕМИ ОРС (ONE-POINT CUT) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ!<sup>2</sup>**

**✓ В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ<sup>2\*</sup>**

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**

**Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N75.**

**Склад:** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію). **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

**Показання. Диклоберл® N75**

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колік; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

**Протипоказання.** Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразка хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV).

Шемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

**Спосіб застосування та дози.**

**Диклоберл® N 75.** Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. **Діти.** Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №657 від 07.04.2023. Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського

засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.

**Виробник.** Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Віа Сенте Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

\* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції UA-DIC-02-2024-V1-Print. Затверджено 07/02/2024



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**