



Доктор медичних наук, професор  
**Лариса Міщенко**



Оновлені підходи  
до лікування пацієнтів  
із гіпертензією

Читайте в рубриці **Кардіологія**  
на сторінці **41**

Доктор медичних наук  
**Лариса Стрільчук**



Застосування арипіпразолу  
в лікуванні  
резистентної депресії

Читайте в рубриці **Невро, Психо**  
на сторінці **18**

Доктор медичних наук, професор  
**Андрій Дубенко**



Останні тенденції  
сучасної епілептіології –  
повернення на межу  
неврології та психіатрії?

Читайте в рубриці **Невро, Психо**  
на сторінці **23**

Кандидат медичних наук  
**Юлія Гуркало**



Ураження кишечника  
у хворих  
на цукровий діабет 2 типу

Читайте на сторінці **12**

німесулід  
**Німесил**

БАГАТОФАКТОРНИЙ  
МЕХАНІЗМ ДІЇ  
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ  
РІЗНИХ ТИПІВ  
**БОЛЮ**<sup>2\*</sup>



**НІМЕСУЛІД №1  
В УКРАЇНІ**  
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ<sup>1</sup>



**Апельсиновий  
смак**

1. 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"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research".  
2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.  
\* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

**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 однодозовий пакет по 2 г гранул містить 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 однодозовий 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 НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіос 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<sup>®</sup>. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил<sup>®</sup>, затверджена 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 ТімХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.  
Код UA-NM-03-2023-V1-print. Дата затвердження 29.05.2023.



# БАТЬКИ РОБЛЯТЬ УСЕ, ЩОБ ЗАХИСТИТИ СВОЇХ ДІТЕЙ ЛІКАРІ ТАКОЖ

ТОМУ ВОНИ ДОВІРЯЮТЬ ГЕКСАКСИМ® – КОМБІНОВАНІЙ  
ШЕСТИВАЛЕНТНІЙ ВАКЦИНІ ЗІ СВІТОВИМ ІМ'ЯМ

ГЕКСАКСИМ®  
ВПЕВНЕНІСТЬ У ЗАХИСТІ



## Інформація про препарат ГЕКСАКСИМ® / НЕХАХІМ

Назва лікарського засобу. ГЕКСАКСИМ® / НЕХАХІМ Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В рекомбінантна, поліомієліту інактивована та захворювань, спричинених Haemophilus типу b, кон'югована, адсорбована, рідка. Склад: діючі речовини: Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (adsorbed) (DTaP-IPV-HB-Hib); Одна доза вакцини\* (0,5 мл) містить: дифтерійний анатоксин  $\geq 20$  МО\*\*; правцевий анатоксин  $\geq 40$  МО\*\*; антигени Bordetella pertussis: кашлюковий анатоксин 25 мкг, філаментний гемогліутинін 25 мкг; інактивовані поліові-рус\*\*\*: типу 1 (штам Mahoney) 40D-одиниць\*\*\*\*, типу 2 (штам MEF-1) 8D-одиниць\*\*\*\*, типу 3 (штам Saukett); 32D-одиниць\*\*\*\*; поверхне-вий антиген вірусу гепатиту В\*\*\*\*\* 10 мкг; полісахарид Haemophilus influenzae типу b12 мкг (полірибозилрибітол фосфат), кон'югований з правцевим протеїном 22-36 мкг. \* Адсорбована на гідроксиді алюмінію, гідратованому (відповідає 0,6 мг Al3+).\*\* Міжнародні одиниці.\*\*\* Отримані на клітинах Vero.\*\*\*\* Або еквівалентна кількість антигену, визначена відповідним імунохімічним методом.\*\*\*\*\* Отриманий на клітинах дріжджів Hansenula polymorpha за допомогою рекомбінантної ДНК-технології. допоміжні речовини: гідрофосфат динатрію, дигідрофосфат калію, триметамол, сахароза, незамінні амінокислоти, у тому числі L-фенілаланін, і вода для ін'єкцій. У вакцині можуть бути присутні у слідовій кількості речовини, що використовуються в процесі виробництва: глутаральдегід, формальдегід, неоміцин, стрептоміцин та поліміксин В (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза). Фармакотерапевтична група. Комбіновані протибактеріальні та протівірусні вакцини. Код АТХ J07C A09. Клінічні характеристики. Показання. Препарат Гексаксим® (аКДП-ІПВ-ГВ-НіВ вакцина) показаний для первинної та бустерної вакцинації немовлят і дітей молодшого віку, починаючи з 6-тижневого віку, для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В,

поліомієліту та інвазивних захворювань, спричинених Haemophilus influenzae типу b (Hib). Вакцину слід використовувати згідно з офіційними рекомендаціями нормативних документів щодо проведення профілактичних щеплень, діючих на території України. Протипоказання. Анафілактична реакція в анамнезі на попереднє введення вакцини Гексаксим®. Гіперчутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад». Побічні реакції. В ході клінічних досліджень у осіб, які отримували Гексаксим®, найбільш часто спостерігалися такі реакції, як біль у місці ін'єкції, дратівливість, плач та еритема в місці ін'єкції та інші. Категорія відпуску: за рецептом. Упаковка. Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) в попередньо заповнених шприцах з 1-єю (або 2-ма) окремими голками, по 1 шприцу в картонній упаковці. Виробники. Санофі Пастер, Франція. Санофі-Авентіс Прайвіт Ко. Лтд., Угорщина.

\*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕКСАКСИМ® / НЕХАХІМ Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В рекомбінантна, поліомієліту інактивована та захворювань, спричинених Haemophilus типу b, кон'югована, адсорбована, рідка, суспензія для ін'єкцій, РП UA/13080/01/01, що відповідає Наказу МОЗ України №1925 від 30.08.2019 та змінам №814 від 16.05.2022

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. МАТ-UA-2400097

Дата першого застосування 12.02.2024

sanofi



# Вакцина Гексаксим®: оновлення через 10 років після першого ліцензування

**Вакцина Гексаксим® (DTaP-IPV-Hb-Hib/Hexaxim) є комбінованою вакциною, яка забезпечує імунізацію проти шести педіатричних хвороб: дифтерії (D), правця (T), кашлюку, поліомієліту, гепатиту В (HB) та інвазивних захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b (Hib). Дифтерія, правець, кашлюк і поліомієліт – це серйозні захворювання, які можуть призвести до тяжких ускладнень або навіть смерті у дітей раннього віку [1-4].**

Вакцина Гексаксим® (Sanofi) була схвалена для використання в Європейському Союзі (ЄС) у квітні 2013 року [12] і дозволена у 120 країнах світу. Форма випуску препарату попередньо схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) [13]. Склад вакцини наведено в таблиці. Широка клінічна оцінка показала стабільний і хороший профіль безпеки і продемонструвала здатність вакцини викликати сильну імунну відповідь проти кожного цільового патогену, з високим рівнем захисту, що спостерігається в широкому діапазоні клінічних ситуацій [14-16]. З моменту отримання ліцензії клінічні дослідження продовжують підтверджувати профіль безпеки та імуногенності у різних умовах, у тому числі в окремих популяціях. З моменту першого застосування у червні 2013 року і дотепер у світі було розподілено понад 180 млн доз вакцини.

## Клінічна розробка

Гексаксим® є результатом значного досвіду компанії Sanofi у розробці DTaP-IPV-вмісних вакцин і багаторічного досвіду роботи з 4-валентною (Тетраксим [DTaP-IPV]) і 5-валентною (Пентаксим [DTaP-IPV/Hib]) вакцинами [8, 9]. Гексаксим® містить добре відомі антигени, що використовуються у вакцині Пентаксим (DTaP-IPV/Hib), а також HBsAg, і представлена у вигляді повністю рідкої, готової до використання суспензії для ін'єкцій без консерванта і з додаванням гідроксиду алюмінію [12].

## Імуногенність

### 6, 10, 14 тижнів – первинна серія і бустер у віці 15-18 місяців

6, 10, 14 тижнів первинної серії і бустерної схеми у віці 15-18 місяців були оцінені в дослідженні у Південній Африці [17, 18]. Результати цього дослідження продемонстрували, що після закінчення первинного курсу показники серозахисту (анти-D, анти-T, анти-Polio1,2,3, анти-PRP, анти-HBs) становили  $\geq 95,4\%$  як у групі, яка отримувала Гексаксим® (без вакцини проти гепатиту В при народженні), так і в контрольній групі (DTwP/Hib, HB та оральна поліомієлітна вакцина (ОПВ). Після закінчення первинної вакцинації рівень серозахисту анти-HBs ( $\geq 10$  МО/мл) був високим як за наявності дози вакцини проти гепатиту В при народженні (99,0%), так і за її відсутності (95,7%), проте середньометрична концентрація анти-HBs була вищою після дози вакцини проти гепатиту В при народженні (1913 МО/мл порівняно з 330 МО/мл). Ревакцинація викликала сильну відповідь у кожній групі на всі антигени (показники сероконверсії (РТ, ФНА)  $> 83\%$  і показники серозахисту (інші антигени)  $> 90\%$ ) без помітних відмінностей між групами [17, 18].

Таблиця. Склад вакцини Гексаксим®	
Активні інгредієнти	на дозу 0,5 мл
Дифтерійний токсин	$\geq 20$ МО (30 МЖ) <sup>†</sup>
Правцевий токсин	40 МО (10 МЖ) <sup>‡</sup>
Антигени кашлюку <i>Bordetella pertussis</i>	
Анатоксин кашлюку	25 мкг
Філаментозний гемаглютинін	25 мкг
Інактивовані поліовіруси	
Тип 1 (Mahoney) <sup>†</sup>	29 одиниць антигену D <sup>#</sup>
Тип 2 (MEF-1) <sup>†</sup>	7 одиниць антигену D <sup>#</sup>
Тип 3 (Saukett) <sup>†</sup>	26 одиниць антигену D <sup>#</sup>
Поверхневий антиген гепатиту В*	10 мкг
полісахариди <i>Haemophilus influenzae</i> типу b	
Полірибозилрибтофосфат	12 мкг
Кон'юговані з правцевим білком	22-36 мкг
<b>Ад'ювант</b>	
Алюмінію гідроксид гідратований	6 мг (виражений як Al <sup>3+</sup> )
Примітки:	
<sup>†</sup> як нижня межа довірчого інтервалу (p=0,95) і не менше 30 МО як середнє значення;	
<sup>‡</sup> як нижня межа довірчого інтервалу (p=0,95);	
<sup>#</sup> ці кількості антигену є абсолютно ідентичними тим, що зазначені в інших джерелах як 40-8-32 одиниці антигену D для типу 1, 2 і 3 відповідно, коли вимірюються іншим відповідним імунохімічним методом;	
* поверхневий антиген гепатиту В, отриманий з рекомбінантного штаму дріжджів <i>Hansenula polymorpha</i> .	
Важливо: вакцина може містити сліди глутаральдегіду, формальдегіду, неоміцину, стрептоміцину і поліміксину В.	
МО – міжнародна одиниця; МЖ – межа флокуляції.	

В іншому дослідженні після отримання ліцензії в Індії була продемонстрована висока імуногенність для кожного антигену вакцини Гексаксим® після первинної вакцинації за схемою 6, 10, 14 тижнів з окремою вакцинацією проти гепатиту В при народженні, з  $> 93\%$  показниками вакцинної відповіді (РТ, ФНА)/показниками серозахисту (інші антигени) [19].

Таким чином, Гексаксим® у календарі розширеної програми імунізації (РПІ), з вакциною проти гепатиту В при народженні або без неї, є високоімуногенною вакциною порівняно з контрольними вакцинами.

### 2, 3, 4 місяці – первинна серія та бустер у віці 2, 3, 4 місяці, 11-17 місяців

Схема РПІ, що починається з 6-тижневого віку, і схема 2-, 3-, 4-місячного віку вважаються найбільш складними схемами первинних серій для досягнення захисних титрів антитіл, оскільки вони починаються в ранньому віці (у той час, коли імунна система ще не повністю дозріла) і мають лише 1-місячний інтервал між введеннями доз.

У дослідженні М. Сеуһан та співавт. (2017) було продемонстровано відсутність переваг вакцин Гексаксим® і Пентаксим проти гепатиту В за рівнем серопротекції анти-HBs постпервинної серії (94,0 проти 96,1%). Імуногенність інших антигенів була подібною в обох вакцин [20].

З трьох досліджень, проведених після отримання ліцензії, одне було рандомізованим клінічним дослідженням (РКД) проти іншої 6-валентної вакцини (DTaP-HBV-IPV/Hib) [21]. Первинні імунні відповіді були високими і подібними в обох групах. Була продемонстрована неповторність імунної відповіді після первинної серії для всіх досліджуваних антигенів. Описово, бустерна імуногенність вакцини Гексаксим® була подібною до DTaP-HBV-IPV/Hib. Інші 2 дослідження підтвердили добру імуногенність Гексаксим® з/без дози вакцини проти гепатиту В при народженні.

### 2, 4, 6 місяців – основна серія та бустер у 12-24 місяці

У дослідженні, проведеному в Аргентині, було продемонстровано неперевершену імуногенність після первинних серій для кожного антигену порівняно з вакциною Пентаксим та окремою вакциною проти гепатиту В (рівень сероконверсії (анатоксин кашлюку, філаментозного гемаглютиніну (РТ, ФНА)  $\geq 90\%$  і рівень серозахисту (інші антигени)  $> 94\%$ ). Аналогічним чином, не було продемонстровано переваг у постпервинних серіях для всіх антигенів порівняно з вакциною Пентаксим і окремою вакциною проти гепатиту В (Південна Корея, рівень сероконверсії (РТ, ФНА)  $> 89\%$  і рівень серопротекції (інші антигени)  $> 96\%$ ).

Для усіх антигенів було продемонстровано неперевершеність постпервинної імунної відповіді порівняно з DTaP-HBV-IPV/Hib (Колумбія та Коста-Ріка: рівень відповіді на вакцину (РТ, ФНА)  $> 97\%$  і рівень серопротекції (інші антигени)  $> 94\%$ ). У дослідженнях порівняння Гексаксим® і DTaP-HBV-IPV/Hib було продемонстровано не гіршу імуногенність Гексаксим® після первинної серії для всіх антигенів (Колумбія/Коста-Ріка) чи окремих антигенів (Мексика, Таїланд, Перу).

### Первинна серія у віці 3, 5 місяців і бустер у віці 11 місяців (схема 2+1)

Схема первинної серії з 2 доз у віці 3 і 5 місяців із бустером у віці 11 місяців була оцінена в одному постліцензійному дослідженні у Фінляндії та Швеції [33], яке показало, що Гексаксим® не поступається DTaP-HBV-IPV/Hib за всіма антигенами після третьої дози за показниками серопротекції ( $\geq 85\%$ ) і реакції на вакцину ( $\geq 98\%$ ).

### Сумісне застосування з іншими педіатричними вакцинами

Клінічні випробування показали подібну імуногенність вакцини Гексаксим® при сумісному застосуванні з іншими педіатричними вакцинами, що призвело до схвалення такого застосування з пневмококовими, вакциною проти кору/паротиту/краснухи, проти ротавірусу, менінгококовими вакцинами та ін. [18, 21, 23, 24, 29, 31, 33].

Змішана 6-5-6-валентна первинна серія у віці 2, 4, 6 місяців

У післяреєстраційному дослідженні в Іспанії оцінювали змішану схему первинної вакцинації 6-5-6-валентною первинною серією після введення вакцини проти гепатиту В при народженні [34]. Імунні відповіді та відповідь на бустер вакцини Пентаксим були сильними і порівнянними зі стандартними схемами (рівень сероконверсії/серопротекції  $> 89-99\%$ ). Відповіді були подібними до схем 6-валентної первинної серії та 6-/5-валентної бустерної вакцинації [16, 31], що підтверджує можливість використання вакцини Гексаксим® у змішаній схемі після введення вакцини проти гепатиту В при народженні.

## Стійкість імунітету

Стійкість антитіл оцінювали для всіх антигенів до шкільного віку (3,5 і 4,5 років) у Південній Африці та Колумбії [35], а також у більш тривалому періоді для HB у Таїланді (9-10 років) [36] і Фінляндії (6 років) [37]. У дослідженнях, проведених у Південній Африці та Колумбії [35], Гексаксим® індукував хорошу персистенцію антитіл до 4,5 років для кожного антигену, особливо після складного графіку первинної вакцинації у 6, 10, 14 тижнів у Південній Африці, де персистенція анти-HBs антитіл ( $\geq 10$  МО/мл) спостерігалася у 73% (без вакцини проти гепатиту В при народженні) до 96% (з вакциною проти гепатиту В при народженні) осіб, а персистенція серопротекторних рівнів анти-D, анти-T, антиполіомієліту 1, 2, 3 і анти-PRP у  $\geq 97\%$  дітей.

Дослідження в Таїланді надало унікальну можливість оцінити рівень анти-HBs-антитіл за графіком 2, 4, 6 місяців після введення дози вакцини проти гепатиту В при народженні та без бустерної вакцини проти гепатиту В (згідно з національним календарем щеплень у Таїланді) [36]. Відповідно до отриманих даних, рівень антитіл знижувався подібно в групах вакцини Гексаксим® і DTaP-HBV-IPV/Hib до 9-10 років (49,3 і 42,9% відповідно). Після ревакцинації у 9-10 років рівень антитіл зріс в обох групах (92,8 і 98,7%), що вказує на збереження імунної пам'яті, а не персистенцію високих рівнів антитіл. Аналогічні дані отримані у фінському дослідженні, в якому рівень серопротекції проти гепатиту В після 3, 5 і 11 місяців вакцинації був нижчим для вакцини Гексаксим®, ніж для DTaP-HBV-IPV/Hib у віці 6 років (53,8 проти 73,5%  $\geq 10$  МО/мл), але збільшився до аналогічного рівня після щеплення проти гепатиту В (96,7 і 95,9% відповідно), що підтверджує стійку імунну пам'ять [37].

## Безпека і побічні реакції

Було проведено великомасштабне дослідження безпеки приблизно у 2000 учасників (з яких 1422 учасники отримали Гексаксим®) у Мексиці та Перу [25]. Як порівняльний засіб використовували реконституційовану 5-валентну вакцину з цілоклітинним кашлюковим компонентом (DTwP-HB/Hib) разом з ОПВ. Результати продемонстрували не вищу частоту тяжкої гарячки після застосування вакцини Гексаксим® порівняно з вакциною порівняння. Частота повідомлених реакцій була вищою для вакцини порівняння, що узгоджується з кращим профілем безпеки вакцин з ацелюлярним кашлюковим компонентом [38].

Інтегрований аналіз даних щодо безпеки вакцини Гексаксим® і DTaP-HBV-IPV/Hib [21, 28-31, 33] показав схожий профіль безпеки, за винятком болю в місці ін'єкції та дратівливості, про що трохи частіше повідомлялося для вакцини Гексаксим®.

Аналіз спонтанних даних з глобальної бази даних Sanofi з 1 червня 2013 р. по 17 квітня 2023 р. виявив 118 320 спонтанних повідомлень про побічні реакції в усьому світі після вакцинації вакциною Гексаксим®. Найчастіше повідомляли про: еритему, набряк, біль у місці ін'єкції, гарячку, плач, висип, дратівливість, діарею, блювання, зниження апетиту.

## Висновок

Протягом приблизно 20 років масштабна програма клінічних випробувань у поєднанні з безперервним післяреєстраційним наглядом послідовно демонстрували сприятливий профіль безпеки і високу імуногенність вакцини Гексаксим® при широкому діапазоні графіків первинної і бустерної вакцинації. Повністю рідка 6-валентна вакцина Гексаксим® відіграє важливу роль у постійному і майбутньому контролі шести педіатричних інфекційних захворювань в усьому світі.

Реферативний огляд статті Boisnard F., Manson C., Serradell L. et al. (2023) DTaP-IPV-HB-Hib vaccine (Hexaxim): an update 10 years after first licensure. Expert Rev Vaccines. Jan-Dec; 22 (1): 1196-1213. doi: 10.1080/14760584.2023.2280236.

Підготувала Анна Хиць



# КОНКОР® КОНКОР® КОНКОР®

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

## ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

### НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!



### УНІВЕРСАЛЬНИЙ\* КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ В-БЛОКАТОР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН<sup>1-6</sup>



\*Конкор має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги<sup>1,2</sup>. АГ – артеріальна гіпертензія, ХКС – хронічний коронарний синдром, ХСН – хронічна серцева недостатність.  
Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® та Конкор®Кор; 2. Sobush M, et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. Pharmacological journals 100 (2019), 106-110. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999 Jan 23;353(9142):9-13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS-II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001 Aug;3(4):469-79. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: final ischemic burden bisoprolol study (TIBIS), a multicenter trial comparing bisoprolol and placebo. The TIBIS Investigators. J Am Coll Cardiol. 1996 Jan;28(1):21-8. 6. Predictors of antihypertensive drug response: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The CANALS Study). Am J Hypertens. 2007 Mar;20(3):371-8. Інформація для медиків та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичної освіти та лікарів, а також для поширення на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-CONC-IMI-082022-084. Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор® та Конкор®Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг (Конкор®Кор), 5 мг або 10 мг (Конкор®) бісопрололу фумарату. Таблетки, верні півкожні оболонкою. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Тимололін АГ, ХС (стенокардія), ХСН (в системно дозованій лінійній ситуації у комбінації з АІАП, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами. Препаратомік: Тестра СН або СН у стадії декомпенсації, що потребує інтенсивної терапії; історичний ішемічний АІБ (стадії II і III ступеня (за визначеною тоді у пацієнта і ситуаційним ритмом); синдром слабкості синусового вузла; СА-блокада; синхронна брадикардія; синхронна аортальна стеноза; тяжка форма дисциплінованої астенії; повільне порушення периферичного кровообігу або застій; Ревма, феморонартова, що не лікується, мікросудинний синдром; підвищена чутливість до Бісопрололу або інших компонентів препарату; Підліткова реакція; Бродімерсія; значні порушення СН; запам'ятовування, гостра форма, нудота, блювотка, діарея, запор; вилучити кожен або деякі з них, ерритабілі, плавлення, астена, Формідаційна вагальності; асистолический В-кардіоблокатор. Прийом реакції на симпатоденергетичну активність, блокування рецепторів серця та нирок – можуть впливати на лікування дозу. Категорія вагітності: За ризиком. Реєстраційне посвідчення № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. Заводчик: Мери Хелска КГФ, Ізмаїлівка /Мери Хелска КГФ, Сентполу, Національний центр дослідження універсального правління ТОВ «АСІНО» Україна бул. В.Гарна 8, м. Київ, 03124, Україна, тел. +38 (044) 285 23 33. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.



UA-CONC-IMI-082022-084/ UA-CONCO-00013



# β-Блокатори як перша лінія лікування артеріальної гіпертензії

**β-Адреноблокатори (ББ) протягом десятиліть використовуються як антигіпертензивні засоби. В основі ефекту зниження артеріального тиску (АТ) лежить пригнічення вивільнення катехоламінів і зниження активності реніну в плазмі крові. Багатогранні ефекти ББ на серцево-судинну систему не обмежуються гіпотензивною дією.**

β-Адреноблокатори чинять негативні хронотропний та інотропний ефекти, тобто знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС) і їхню силу, що заощадує ресурси міокарда, протидіють ремоделюванню камер серця. ББ реалізують антиішемічну дію, полегшують напади стенокардії, запобігають коронарним подіям, знижують ризик порушень ритму серця та раптової серцевої смерті. На всьому серцево-судинному континуумі (від неускладненої гіпертензії до застійної серцевої недостатності – СН) ББ мають потенціал уповільнювати чи навіть переривати його прогресування [1, 2] (рис.).

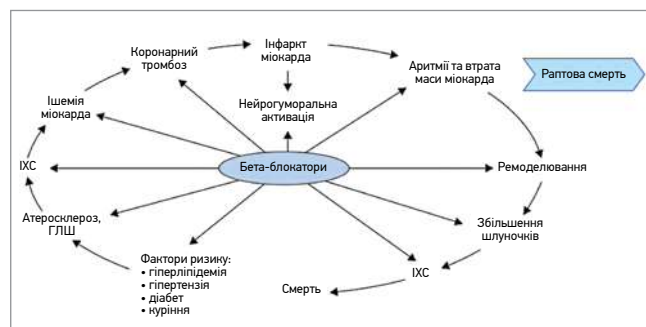


Рис. Можливості застосування ББ на різних етапах серцево-судинного континууму

Примітки: ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; ІХС – ішемічна хвороба серця; СН – хронічна СН.

ББ – різномірна група лікарських засобів, які мають багато спільного, але й деякі відмінні риси, зумовлені взаємодією з різними підтипами β-адренорецепторів (β<sub>1</sub>-β<sub>2</sub>), а також з α-рецепторами в організмі людини [1, 2].

За цими властивостями ББ розрізняють за такими підкласами:

- неселективні із внутрішньою симпатоміметичною активністю (наприклад, піндолол) або без неї (наприклад, тимолол, пропранолол і соталол);
- подвійні α/β-блокатори із судинорозширювальною дією (карведилол, лабеталол);
- кардіоселективні β<sub>1</sub>-блокатори (метопролол, бисопролол, есмолол, бетаксол, ацебутолол, целіпролол).

Селективність до β<sub>1</sub>-рецепторів визначає дію переважно в міокарді, а також знижений ризик небажаних ефектів, пов'язаних із блокадою β<sub>2</sub>-рецепторів в інших тканинах. Сучасні селективні ББ дуже добре переносяться пацієнтами; терапія може тривати роками. Раніше відомі побічні ефекти сьогодні здаються переоціненими. Особливо з появою таких селективних ББ, як метопролол і бисопролол, імовірність депресії, еректильної дисфункції, захворювання периферичних артерій, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є мінімальною [2].

## Позиції ББ у рекомендаціях із лікування АГ

ББ знижують АТ і запобігають ускладненням гіпертензії щонайменше так само ефективно, як й інші антигіпертензивні засоби. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) і метааналізи демонструють, що порівняно із плацебо ББ значно знижують ризик інсульту, СН, серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів із гіпертензією [3]. Під час проведення порівняльних досліджень з іншими антигіпертензивними препаратами виявлено, що ББ зазвичай є еквівалентними в запобіганні серйозним серцево-судинним подіям, за винятком менш ефективного запобігання інсульту [4].

Згідно з основним алгоритмом рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) [4], перевагу як початковій терапії неускладненої гіпертензії надають блокатору ренін-ангіотензинової системи (РАС) – інгібітору АПФ або блокатору рецепторів ангіотензину (БРА) – в поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) чи тіазидним діуретиком. Якщо є потреба в 3 препаратах для кращого контролю гіпертензії, комбінація інгібітора АПФ або БРА із БКК і діуретиком вважається правильним вибором. Однак альтернативні комбінації, що включають будь-який із 5 основних класів препаратів, також можуть бути використані, крім поєднання 2 блокаторів РАС, а це не рекомендується. Серед усіх антигіпертензивних препаратів інгібітори АПФ, БРА, ББ, БКК і діуретики (тіазидні та тіазидоподібні, як-от хлорталідон, індапамід) продемонстрували ефективне зниження АТ, серцево-судинних подій у РКД, отже, вони є основою стратегії антигіпертензивного лікування (клас рекомендації I, рівень доказів А).

ББ рекомендуються для пацієнтів із гіпертензією за наявності додаткових клінічних показань, як-от стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ), необхідність контролю ЧСС при фібриляції передсердь (ФП), а також

як альтернатива інгібіторам АПФ або БРА в молодих жінок із гіпертензією, які планують вагітність. При зазначених супутніх структурних захворюваннях серця ББ стає препаратом першої лінії, з яким доцільно поєднувати інші основні класи антигіпертензивних препаратів [4].

У нових рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії, опублікованих 2023 року [5], знову підкреслено той факт, що всі 5 основних класів антигіпертензивних засобів, включаючи ББ, можуть використовуватися як взаємозамінні препарати першої лінії.

Згідно з новими рекомендаціями ESH, β-блокатор слід **призначити** (клас рекомендації I, рівень доказів А) на початку терапії або на будь-якому етапі лікування гіпертензії у таких випадках:

- за наявності СН зі зниженою ФВ;
- для протиішемічної терапії при хронічних коронарних синдромах;
- для контролю ЧСС за ФП.

Більшість гіпертоніків мають ≥1 супутнє захворювання, тому, крім вищезазначених традиційних показань до використання ББ, експерти ESH зауважили, що ББ **доцільно призначити** за наявності деяких інших станів, за яких вони можуть чинити сприятливі ефекти (клас рекомендації I, рівень доказів С). Перелік цих станів наведено в таблиці.

Таблиця. Захворювання та стани для застосування β-блокаторів у пацієнтів із гіпертензією (за рекомендаціями ESH, 2023) [5]

Рекомендовані показання для призначення β-блокаторів
Хронічні коронарні синдроми, протиішемічна терапія
Після інфаркту міокарда: аритмії, стенокардія, неповна реваскуляризація, СН
Гострий коронарний синдром
СН зі зниженою ФВ і СН зі збереженою ФВ, якщо є ураження коронарних артерій (ішемія), аритмії, тахікардія
ФП: профілактика, контроль ритму, контроль ЧСС
Жінки фертильного віку та ті, котрі планують вагітність
Гіпертензивні розлади під час вагітності
Інші стани, за яких терапія β-блокаторами може бути корисною
Гіпертензія з підвищеною ЧСС у спокої >80 уд./хв
Екстремне, невідкладне та парентеральне введення
Періопераційна гіпертензія
Велика несерцева хірургія
Надмірна пресорна реакція на фізичне навантаження і стрес
Синдром гіперкінетичного серця
Синдром постуральної ортостатичної тахікардії
Ортостатична гіпертензія
Обструктивне апное уві сні
Захворювання периферичних артерій з кульгавістю
ХОЗЛ
Портальна гіпертензія, пов'язана із цирозом печінки, варикозне розширення вен стравоходу та рецидивна варикозна кровотеча
Глаукома
Тиреотоксикоз, гіпертиреозидизм
Гіперпаратиреозидизм при уремії
Мігренозний головний біль
Есенціальний тремор
Тривожні розлади
Психіатричні розлади (посттравматичний стрес)

Розглянемо деякі групи пацієнтів із коморбідними захворюваннями та станами, які є кандидатами на призначення ББ у повсякденній клінічній практиці.

## Висока ЧСС

Активізація симпатичної нервової системи (СНС) – один із важливих механізмів і наслідків гіпертензії. З патофізіологічного погляду ББ є раціональним вибором для лікування пацієнтів з ознаками гіперактивності СНС. У рекомендаціях ESH (2023) зазначається, що збільшення ЧСС у стані спокою (>80 уд./хв) є поширеним за гіпертензії, а також відображає підвищену симпатичну активність [5]. Прогресивне збільшення ЧСС у спокої супроводжується прогресивним збільшенням ризику ФП, СН, смертності. Дослідження LIFE показало, що підвищення ЧСС на кожні 10 уд./хв збільшує ризик розвитку ФП на 15% [6]. ЧСС ≥84 уд./хв була пов'язана з абсолютним приростом частоти серцево-судинної смерті на 2,2% та смертності від усіх причин на 4,3% за 4-річний період спостереження [7]. Отже, висока ЧСС є водночас маркером, прогностичним фактором і мішенню терапії за гіпертензії [2]. Хоча докази переваг медикаментозного зниження ЧСС при артеріальній гіпертензії обмежуються ретроспективним аналізом РКД, наявні дані свідчать про те, що пацієнти із ЧСС у стані спокою >80 уд./хв є клінічним фенотипом, який потребує призначення ББ [5].

## СН зі зниженою ФВ

Із впровадженням ББ у практику лікування ХСН пов'язаний найвідчутніший прогрес щодо подовження тривалості життя цієї категорії хворих. Дослідження MERIT-HF, CIBIS II і COPERNICUS переконливо довели, що кардіопротекторні ефекти деяких ББ (метопролол, бисопролол, карведилол) реалізуються в зменшенні смертності пацієнтів із СН зі зниженою ФВ [2]. Зокрема, випробування CIBIS II продемонструвало таке виразне покращення прогнозу пацієнтів на терапії бисопрололом, що його було припинено достроково. До цього дослідження залучали пацієнтів III-IV функціонального класу за NYHA із ФВ ≤35%. У групі бисопрололу спостерігався нижчий рівень смертності порівняно із групою плацебо: 11,8 vs 17,3% в абсолютних показниках. Розрахований коефіцієнт ризику становив 0,66 із 95% довірчим інтервалом 0,54-0,81 (p<0,0001), тобто додавання бисопрололу зменшувало смертність на 34%. Слід зазначити, що спостерігалося також помітне зниження частоти раптових смертей серед пацієнтів, які отримували бисопролол, із коефіцієнтом ризику 0,56 (95% ДІ 0,39-0,80; p=0,0011), тобто бисопролол знижував ризик раптової серцевої смерті на 44% [2, 8].

Слід зазначити, що згідно з рекомендаціями ESC [9] терапію ББ слід розпочинати після досягнення стабільної еуволемії (за відсутності застійних явищ) шляхом проведення адекватної діуретичної терапії.

## ХОЗЛ

На відміну від неселективних ББ, які можуть зумовлювати обструкцію дихальних шляхів за рахунок антагонізму до β<sub>2</sub>-адренорецепторів бронхів, кардіоселективні ББ, як-от бисопролол, не впливають на прохідність бронхіального дерева навіть у пацієнтів з астмою або ХОЗЛ. Важливо, що кардіоселективні ББ не перешкоджають дії бронходилататорів, які використовуються при лікуванні ХОЗЛ. ББ навіть здатен пом'якшити прискорення ЧСС, спричинене бронходилататорами, тому, коли це доцільно, не слід обмежувати призначення ББ пацієнтам із ХОЗЛ, якщо вони мають показання, пов'язані із захворюваннями серця [2].

## Висновки

- ББ мають вагомі докази виразного антигіпертензивного ефекту, що не поступається іншим класам препаратів.
- ББ слід розглядати як першу лінію в лікуванні АГ у пацієнтів із структурними серцево-судинними захворюваннями (стенокардія, перенесений ІМ, СН зі зниженою ФВ, ФП).
- ББ можуть бути корисними для пацієнтів із гіпертензією, котрі мають ознаки симпатичної гіперактивності (підвищену ЧСС), а також з іншими супутніми станами, як-от ХОЗЛ, обструктивне апное уві сні, портальна гіпертензія, пов'язана із цирозом печінки, мігрень тощо.
- З появою нового покоління високоселективних ББ, як-от метопролол і бисопролол, більшість побічних ефектів спостерігається нечасто; терапія може тривати роками без проблем із переносимістю.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

## ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний бисопролол Конкор® (5 та 10 мг бисопрололу) та Конкор® Кор (2,5 мг бисопрололу) представляє фармацевтична компанія «Асінно Україна», якій з 1 січня 2018 р. належить виключне право на комерційну реалізацію і просування низки продукції Merck KGaA (Німеччина) в Україні. Ці препарати добре відомі українським фахівцям завдяки високій якості, передбачуваній клінічній ефективності, хорошому профілю безпеки.

Бисопролол – високоселективний β<sub>1</sub>-адреноблокатор. Препарат має дуже низьку спорідненість із β<sub>2</sub>-рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β<sub>2</sub>-рецепторами, які беруть участь у метаболічній регуляції. Таким чином, бисопролол не впливає на опір дихальних шляхів і β<sub>2</sub>-опосередковані метаболічні ефекти. Селективність бисопрололу відносно β<sub>1</sub>-адренорецепторів поширюється за межі терапевтичного діапазону доз.

Лікування АГ слід розпочинати поступово з низьких доз із подальшим підвищенням дози. Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату Конкор® по 5 мг) на добу. При неважкому ступені гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт. ст.) підходить доза 2,5 мг.

За необхідності добову дозу можна підвищити до 10 мг (1 таблетка препарату Конкор® по 10 мг) на добу. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу. Коригування дози встановлюється лікарем індивідуально, залежно від частоти пульсу та терапевтичної користі.



# 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  
транспортерів 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 продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- 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 глікогенсинтазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів 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 продукування 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 3г, 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 2г 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) 60:1586-1593I.

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.





«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. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії 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 Фітснова**  
**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. Світицького, 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: січень 2024 р.

Замовлення № 1145701 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).

## ЗМІСТ

**β-Блокатори як перша лінія лікування артеріальної гіпертензії..... 5****Оновлені підходи до лікування пацієнтів із гіпертензією Л.А. Міщенко ..... 41****Застосування розувастатину в профілактиці серцево-судинних захворювань ..... 43****Застосування фіксованих комбінацій під час ведення пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком Л.М. Бабій ..... 46-47**

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Вакцина Гексаксим®: оновлення через 10 років після першого ліцензування ..... 3****Новини світової медицини ..... 37****Новини МОЗ ..... 13**

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

**Прогностичний вплив метформіну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і гострою серцевою недостатністю: аналіз реєстрів EAHFE та RICA М. Povar-Echeverría, M. Méndez-Bailón, F.J. Martín-Sánchez та ін. .... 10-11****Ураження кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу Ю.З. Гуркало..... 12**

## БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

**Німесулід у лікуванні гострого болю: сучасний погляд ..... 14-15**

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Комплексні біорегуляційні препарати в лікуванні хвороб регуляції П.О. Зорич, В.М. Стефанишин, М.А. Гулій та ін. .... 40**

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Ефективність рослинного лікарського засобу ВНО 1016 у лікуванні гострого риносинуситу в контексті раціональної антибіотикотерапії С. Bittner, H. Steindl, D. Abramov-Sommariva та ін. .... 48**



# Прогностичний вплив метформіну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і гострою серцевою недостатністю: аналіз реєстрів EAHFE та RICA

Протягом останньої декади показники поширеності та захворюваності на цукровий діабет (ЦД) і серцеву недостатність (СН) значно зросли. ЦД 2 типу вважається незалежним фактором ризику СН і незадовільного її прогнозу. В пацієнтів, госпіталізованих з приводу СН, наявність ЦД асоціюється із тривалішим стаціонарним лікуванням, високою часткою повторних госпіталізацій та вищим відсотком коморбідних станів. Дані іспанського Національного реєстру пацієнтів із СН (RICA) свідчать, що хворим із ЦД 2 типу притаманні частіші повторні госпіталізації щодо СН і вищі довгострокові показники смертності порівняно з особами без ЦД, хоча внутрішньолікарняна смертність для цих двох популяцій є однаковою.

Запроваджене останніми роками нейрогормональне лікування покращило прогноз пацієнтів із СН. Дві групи гіпоглікемічних препаратів (інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (ІНГКТ-2) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 – арГПП-1) продемонстрували кардіоваскулярні переваги для хворих із ЦД 2 типу та без нього. Згідно з останньою редакцією європейських рекомендацій з лікування ЦД, надано пораду застосовувати ці групи препаратів для стартового лікування пацієнтів із високим або дуже високим кардіоваскулярним ризиком незалежно від використання метформіну.

Метформін є класичним препаратом для лікування ЦД 2 типу. З огляду на те що цей препарат зменшує макроваскулярні ускладнення, в рекомендаціях надано пораду обирати його як першу лінію терапії для більшості пацієнтів. Метою цього дослідження стало з'ясування впливу метформіну на прогноз хворих із ЦД і гострою СН (ГСН) через 1 рік спостереження.

Це проспективне обсерваційне когортне дослідження містило дані пацієнтів, включених до двох основних іспанських реєстрів: RICA та реєстр епідеміології ГСН у відділеннях невідкладної терапії (EAHFE).

Популяцію дослідження склали пацієнти із цих двох реєстрів із зазначеним у медичній документації діагнозом ЦД 2 типу, які приймали гіпоглікемічні препарати, або особи, глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>) яких на момент госпіталізації перевищував 6,5%. За хворими спостерігали впродовж 12 місяців після виписки з лікарні щодо попереднього епізоду ГСН.

## Результати

Із 10 122 пацієнтів, включених до бази даних, ЦД 2 типу спостерігався в 4403 осіб (43,5%). Цих хворих було розподілено на групи, які отримували метформін і не отримували його на момент виписки після первинного епізоду декомпенсації (рис. 1).

У таблиці 1 описано характеристики групи пацієнтів із ЦД 2 типу та обох підгруп (осіб, які приймали та не приймали метформін). 1453 хворих, яким було призначено метформін при виписці, склали 33% усіх пацієнтів із ЦД 2 типу. Загалом ці пацієнти були молодшими за віком (77 проти 79 років;  $p < 0,001$ ), мали меншу кількість коморбідних станів і поширеність ішемічної хвороби серця (29% проти 34%;  $p < 0,011$ ) та хронічної хвороби нирок (24% проти 50%;  $p < 0,01$ ). У групі

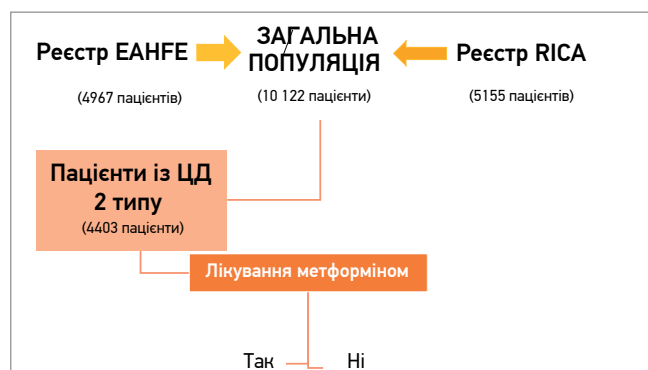


Рис. 1. Популяція дослідження

	Пацієнти із ЦД 2 типу	Пацієнти із ЦД 2 типу, які не отримували метформіну	Пацієнти із ЦД 2 типу, які отримували метформін	p
	n=4403	n=2950	n=1453	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Реєстр</b>				
EAHFE	2019 (45,9)	1408 (69,7)	611 (30,3)	<0,001
RICA	2384 (54,1)	1542 (64,6)	842 (35,3)	
<b>Демографічні дані</b>				
Вік	79,26±8,99	79,87±8,88	77,85±9,17	<0,001
Чоловіча стать	2087 (47,4)	1395 (47,3)	692 (47,7)	0,825
Жіноча стать	2314 (52,6)	1554 (52,7)	760 (52,3)	
<b>Коморбідні стани</b>				
Артеріальна гіпертензія	4034 (91,6)	2710 (91,9)	1324 (91,1)	0,403
Дисліпідемія	2776 (63)	1825 (61,9)	951 (65,5)	0,02
Ішемічна хвороба серця	1425 (32,4)	1003 (34)	422 (29)	<0,001
Хронічна хвороба нирок	1834 (41,7)	1479 (50,1)	355 (24,4)	<0,001
Цереброваскулярні захворювання	614 (13,9)	408 (13,8)	206 (14,2)	0,755
Фібриляція передсердь	2164 (49,1)	1467 (49,7)	697 (48)	0,272
Артеріопатії	594 (13,5)	417 (14,1)	177 (12,2)	0,076
Клапанні вади	350 (20)	221 (14,3)	129 (15,3)	0,514
ХОЗЛ	1015 (23,1)	691 (23,4)	324 (22,3)	0,411
Деменція	288 (6,5)	205 (6,9)	83 (5,7)	0,12
Активні новоутворення	548 (12,5)	378 (12,8)	170 (11,7)	0,294
Цироз печінки	75 (1,7)	58 (2)	17 (1,2)	0,055
<b>Початковий стан</b>				
<b>Функціональний клас за NYHA</b>				
NYHA I	579 (13,2)	346 (11,7)	233 (16)	<0,001
NYHA II	2355 (53,5)	1557 (52,8)	798 (54,9)	<0,001
NYHA III	1382 (31,4)	991 (33,6)	391 (26,9)	<0,001
NYHA IV	87 (2)	56 (1,9)	31 (2,1)	<0,001
NYHA III-IV	1469 (33,4)	1047 (35,5)	422 (29)	<0,001
<b>Індекс Бартела</b>				
	81,29±22,6	79,61±23,3	84,84±0,5	<0,001
<b>Спостереження</b>				
Смертність	1282 (29,1)	962 (32,6)	320 (22)	<0,001

Примітка: ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

метформіну також спостерігалася менша відсоткова частка III-IV функціонального класу СН за NYHA (New York Heart Association) (35% проти 29%;  $p < 0,001$ ) і вища оцінка за індексом Бартела (84 проти 79;  $p < 0,01$ ). Пацієнти, які застосовували метформін, частіше отримували інші оральні глюкозознижувальні засоби, рідше – інсулін.

Через 12 місяців спостереження було встановлено, що в пацієнтів, яким під час виписки було призначено метформін, спостерігалася достовірно нижча смертність (22% проти

Параметр	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	ВР (95% ДІ)	p	ВР (95% ДІ)	p
Вживання метформіну	0,811 (0,704-0,934)	<0,001	0,814 (0,712-0,930)	<0,01
Вік	1,025 (1,018-1,033)	<0,001	1,026 (1,018-1,033)	<0,001
Дисліпідемія	0,949 (0,840-1,073)	0,404		ВН
Ішемічна хвороба серця	1,172 (1,029-1,334)	0,017	1,155 (1,020-1,307)	0,023
Хронічна хвороба нирок	1,372 (1,219-1,545)	<0,001	1,360 (1,210-1,529)	<0,001
III-IV функціональний клас СН за NYHA	1,267 (1,127-1,424)	<0,001	1,280 (1,139-1,438)	<0,001
Індекс Бартела	0,988 (0,986-0,990)	<0,001	0,988 (0,986-0,990)	<0,001
<b>Вживання ліків</b>				
Петльові діуретики	1,218 (1,066-1,391)	0,005	1,231 (1,081-1,403)	<0,01
ІАПФ	0,832 (0,729-0,950)	0,007	0,839 (0,736-0,956)	<0,01
БРА	0,761 (0,662-0,875)	<0,001	0,766 (0,668-0,878)	<0,001
В-блокатори	0,824 (0,731-0,929)	0,002	0,822 (0,731-0,925)	<0,01
Дигоксин	1,146 (0,962-1,365)	0,126		н/д
Нітрати	1,172 (1,017-1,350)	0,028	1,183 (1,030-1,358)	<0,05
Гідралазин	0,943 (0,633-1,406)	0,774		н/д
Антитромбоцитарні препарати	1,039 (0,913-1,183)	0,558		н/д
Прямі антикоагулянти	0,909 (0,753-1,097)	0,321		н/д
Статини	0,917 (0,807-1,043)	0,186		н/д
Пероральні глюкозознижувальні препарати	1,048 (0,918-1,196)	0,487		н/д
Інсулін	1,066 (0,908-1,251)	0,443		н/д
Препарати сульфонілсечовини	0,802 (0,634-1,016)	0,067		н/д
Інгібітори дипептидилпептидази-4	1,036 (0,852-1,260)	0,724		н/д
ІНГКТ-2	0,718 (0,384-1,333)	0,300		н/д

Примітки: н/д – відмінність недостовірна.

32% у групі осіб, які не отримували метформіну;  $p < 0,001$ ). Як можна побачити на рисунку 2, метформін чинить свій протекторний вплив у більшості підгруп, окрім осіб, які приймали ІНГКТ-2 або препарати сульфонілсечовини чи мали анамнез артеріальної гіпертензії.

Для оцінки смертності через 1 рік спостереження було проведено однофакторний та багатофакторний аналізи (табл. 2). Пацієнти, в яких через 1 рік спостереження спостерігалася вища смертність, були старшими (відносний ризик (ВР) 1,025;

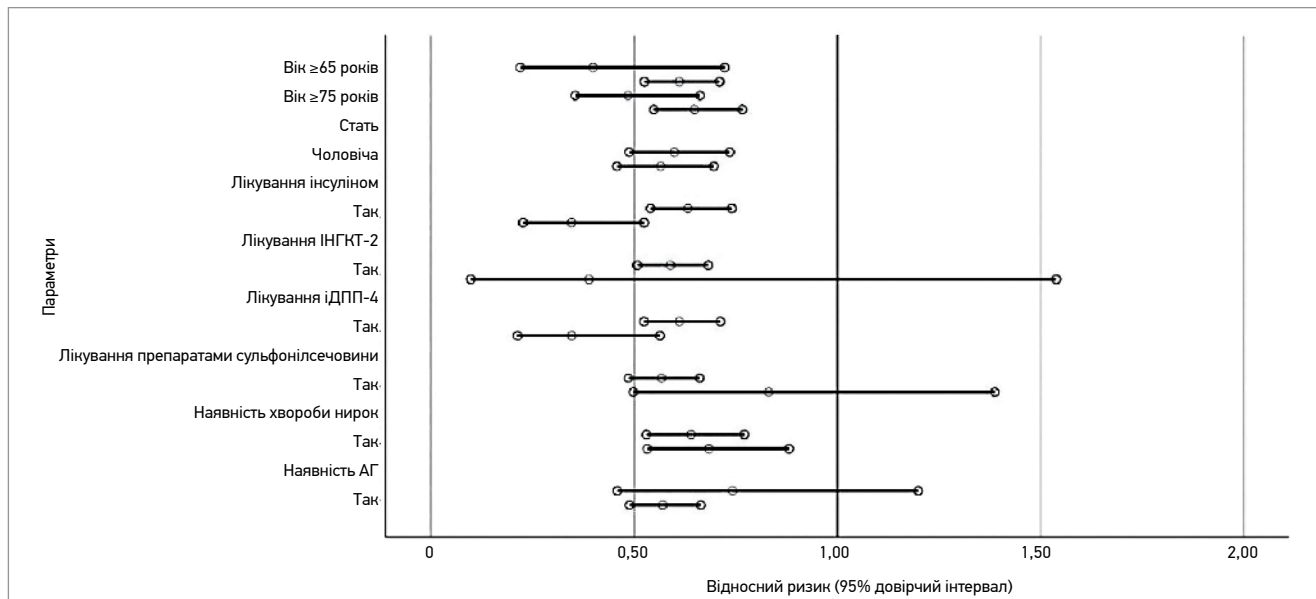


Рис. 2. Протекторний вплив метформіну в різних підгрупах пацієнтів

Примітки: іДПП – інгібітори дипептидилпептидази-4; АГ – артеріальна гіпертензія.



95% довірчий інтервал (ДІ) 1,018-1,033;  $p < 0,001$ ), частіше мали супутню ішемічну хворобу серця (ВР 1,155; 95% ДІ 1,020-1,307;  $p = 0,023$ ) та хронічну хворобу нирок (ВР 1,360; 95% ДІ 1,210-1,529;  $p < 0,001$ ), а також III-IV функціональний клас СН за NYHA (ВР 1,280; 95% ДІ 1,139-1,438;  $p < 0,001$ ). За даними аналізу, протекторним фактором було лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) (ВР 0,839; 95% ДІ 0,736-0,956;  $p < 0,01$ ), блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) (ВР 0,766; 95% ДІ 0,668-0,878;  $p < 0,001$ ),  $\beta$ -блокаторами (ВР 0,822; 95% ДІ 0,731-0,925;  $p < 0,01$ ) та метформіном (ВР 0,814; 95% ДІ 0,712-0,930).

Через 1 рік спостереження в пацієнтів, які отримували метформін, спостерігалася достовірно менша смертність (ВР 0,814; 95% ДІ 0,712-0,930;  $p < 0,01$ ) незалежно від решти показників (рис. 3).

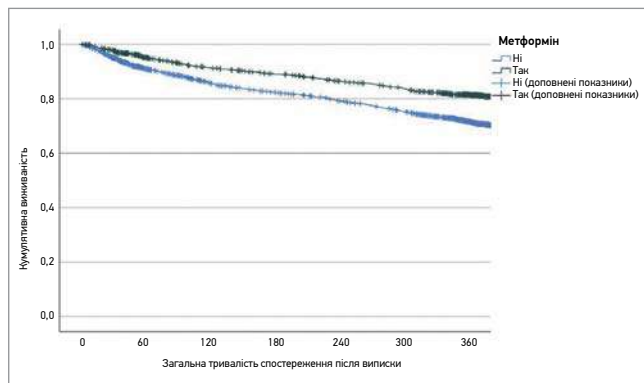


Рис. 3. Відмінності в показниках смертності від усіх причин через 1 рік спостереження в пацієнтів із ЦД 2 типу та СН залежно від прийому метформіну

## Обговорення

Насамперед слід зауважити, що під час виписки метформін призначили лише третині пацієнтів із ЦД, тобто набагато меншій кількості, ніж очікувалося (відповідно до клінічних рекомендацій). Хворі реєстрів EAHFE та RICA лікуються у відділеннях невідкладної терапії або в загальнотерапевтичних палатах; цій популяції притаманний більш геріатричний профіль, ніж популяції, яку зазвичай включають до рандомізованих клінічних досліджень; саме тому вони старші та мають більшу кількість коморбідних станів. Імовірно, такі популяційні відмінності є причиною виявленої авторами низької частки призначення метформіну. В інших популяційних дослідженнях також було зафіксовано недостатнє використання таких препаратів, як метформін, арГПП-1 та ІНГКТ-2. Імовірно, це пояснюється високою часткою осіб літнього віку в іспанській популяції загалом, що може обмежувати застосування певних препаратів.

Окрім того, недостатнє застосування метформіну може пояснюватися незадовільним дотриманням рекомендацій для клінічної практики чи страхом побічних ефектів. Цей препарат протипоказаний при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; рекомендовано також утриматися від його призначення в тяжких хворих із ризиком гострої ниркової недостатності чи метаболічного ацидозу. Страх розвитку побічних ефектів, зокрема лактоацидозу, є основною причиною тенденції відмови від метформіну в госпіталізованих пацієнтів незалежно від їхньої клінічної ситуації, хоча наукова доказова база щодо цього питання протягом останніх років значно спрогресувала. В минулому застосування метформіну в пацієнтів із декомпенсованою або тяжкою СН (NYHA III-IV) не рекомендувалося, однак пізніші реєстри й обсерваційні дослідження показали, що ризик декомпенсації або прогресування СН не залежить від прийому метформіну. В останніх клінічних рекомендаціях із лікування ЦД стверджується, що метформін не лише є безпечним у всіх фазах СН при збереженій або помірно зниженій функції нирок (ШКФ  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), а й асоціюється з нижчими показниками смертності чи госпіталізації щодо СН порівняно з інсуліном та препаратами сульфонілсечовини. Також у нових керівних настановах заперечується ризик асоційованого з метформіном лактоацидозу.

Для метформіну продемонстровано здатність зменшувати ймовірність серцево-судинних ускладнень в осіб із ЦД, а також у перші 10 років після встановлення діагнозу зменшувати загальну та кардіоваскулярну смертність на 30%, ймовірність гострого інфаркту міокарда на 39%, а ймовірність цереброваскулярних подій – на 41%. Однак станом на зараз не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень, які б оцінювали кардіоваскулярні ефекти метформіну. Після ключових досліджень арГПП-1 та ІНГКТ-2 ці препарати було включено до рекомендацій з лікування ЦД як препарати вибору при ЦД і дуже високому кардіоваскулярному ризику. В деяких випадках арГПП-1 та ІНГКТ-2 навіть рекомендують як стартове лікування. Однак при проведенні цих ключових досліджень більшість пацієнтів водночас отримували і метформін, ефекти якого вплинули на загальний результат.

Невдовзі очікуються результати субдослідження The DANish RCT with the Met-HeFT, присвяченого оцінці ефективності та безпеки метформіну в пацієнтів із хронічною СН, у т. ч. ризику лактоацидозу. Але і наявна наразі наукова доказова база дозволяє рекомендувати метформін пацієнтам із ЦД і СН. Отримані авторами результати підсилюють цю рекомендацію, оскільки було виявлено, що лікування метформіном зменшує смертність осіб із ЦД 2 типу та СН через 1 рік спостереження незалежно від інших факторів. На думку авторів дослідження, призначення метформіну цій групі пацієнтів має залишатися наріжним каменем лікування; натомість відмови від метформіну через страх потенційних побічних ефектів слід уникати.

В цьому дослідженні частка пацієнтів, які отримували арГПП-1 та ІНГКТ-2, є дуже низькою. Це обумовлено тим, що включення хворих до дослідження завершилося в 2018 р., коли використання цих груп засобів ще не було поширеним. ІНГКТ-2 приймали лише 40 пацієнтів із 1453 осіб, які отримували метформін, тому, найімовірніше, застосування препаратів цієї групи не вплинуло на загальний результат. Цікавим напрямом подальших досліджень є проведення аналогічного аналізу реєстрів EAHFE та RICA після 2018 р. в умовах збільшення кількості пацієнтів, які отримують арГПП-1 та ІНГКТ-2.

Це дослідження має деякі обмеження. По-перше, це ретроспективний аналіз, тому результати лише демонструють кореляцію і не можуть однозначно підтверджувати причинно-наслідковий зв'язок, а лише стають підґрунтям для формулювання гіпотез. По-друге, на результати могло вплинути те, що центри приєднувалися до випробування добровільно, тому спостерігалася певна селекція пацієнтів. Третє обмеження

пов'язано зі значними відмінностями між структурою та менеджментом центрів-учасників. По-четверте, діагноз СН установлювався на основі клінічних критеріїв. Хоча в більшості випадків його підтверджували за допомогою визначення натрійуретичних пептидів або ехокардіографії, можливі діагностичні помилки. По-п'яте, розподіл пацієнтів на групи призначення або непризначення метформіну проводився винятково на момент виписки, надалі цей аспект не монітувався, тому, ймовірно, є пацієнти, які перейшли з однієї групи до іншої. Слід також зауважити, що в дослідженні не враховувалася загальна ослабленість пацієнтів і не проводилася оцінка репрезентативності вибірки. Однак, оскільки популяцію дослідження склали пацієнти двох основних багатозабіркових реєстрів Іспанії, можна допустити, що вибірка є репрезентативною й отримані дані можна екстраполювати на все населення країни.

**Отже, у включених до цього дослідження пацієнтів із ЦД і СН, які отримували лікування метформіном, через 1 рік спостереження спостерігалася нижча смертність, тому призначення метформіну хворим цього профілю має залишатися фундаментальною складовою лікування.**

Povar-Echeverría M., Méndez-Bailón M., Martín-Sánchez F.J., Montero-Pérez-Barquero M., Trullàs J.C., Miró O. Prognostic impact of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and acute heart failure: Combined analysis of the EAHFE and RICA registries. *Revista Clínica Española (English Edition)* 2023; 223 (9): 542-551. doi: 10.1016/j.rceng.2023.09.007.

Підготувала Лариса Стрільчук

# 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 кишковокишковому тракту<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 транспортерів глюкози<sup>3</sup>



Склад: 1 таблетка, вкрита півкровою оболонкою, містить метформін гідрохлорид 500 мг або 850 мг або 1000 мг. Лактоза форма. Таблетки, вкриті півкровою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гліколімічні препарати за винятком інсуліну. Біогеніди. Метформін. Код АТХ A10B A02.

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, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;

3) уповільнення всмоктування глюкози в кишковокишковому тракту.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глюконеогенез та гліколізу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT). Метформін належить до групи біогенідів, що володіють антигіперліпімічним ефектом та сприяють зниженню рівня глюкози в крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не сприяє гіпоглікемії.

Метформін чинить сповільнюючу дію на обмін жирів, а саме його застосування у терапевтичних дозах знижує 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 дієтової терапії 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 дієтової та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- 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 дієтової терапії.

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до дієтичного або до будь-якої дієтичної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/хв). Гострі стани, адатні негативно впливають на функцію нирок, наприклад, дегідратація, також інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоглікемію, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дисальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкогольизм.

Побічні реакції. Порухання з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювотиння, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці побічні реакції виникають на початку лікування та у більшості випадків зникають самостійно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми застосовувати під час або після їди. Посильне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник: Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-ФонХайден ГмбХ, Мисландорфен виробника та його адреса місця проживання діяльності. Гліксер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник: Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ/Мисландорфен виробника та його адреса місця проживання діяльності. Гліксер Вер 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, за твердженням Наказом МСЗ України №2290 від 07.10.2020, Сіофор® 1000, за твердженням Наказом МСЗ України №2779 від 02.12.2020, зі змінами, за твердженням Наказом МСЗ України №1482 від 15.08.2023.

Р.Л. №UA/3734/01/03, Р.Л. №UA/3734/01/02, Р.Л. №UA/3734/01/01.

1. Adaptovano Z. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi. Diabetologia* (2017) 60:1586-1593.

2. Adaptovano Z. 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.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388





# Ураження кишечника у хворих на цукровий діабет 2 типу

Спеціалісти Міжнародної діабетичної федерації (IDF) зазначають, що кількість людей в Україні із цукровим діабетом (ЦД) віком 20-79 років складає 2 млн 325 тис.; загалом у нашій країні налічується 2 млн 325 тис. хворих на ЦД різної вікової категорії. До Всесвітнього дня ЦД, який щороку відзначається 17 листопада, провідний фахівець гастроентерології, кандидат медичних наук Юлія Зіновіївна Гуркало виступила з доповіддю на II Міжнародному конгресі Family Doc Congress, де обговорила особливості перебігу функціональних порушень кишечника на тлі ЦД 2 типу.

Незважаючи на безсумнівний успіх вивчення патогенезу, ЦД залишається на піку проблем сучасної медицини, оскільки це найпоширеніша ендокринна патологія серед осіб працездатного віку. За даними IDF, у 2045 р. очікується збільшення кількості пацієнтів із ЦД до 700 млн. У структурі ЦД 2 тип залишається найпоширенішим і складає ≈90% усіх випадків діабету.

## ЦД в Україні

За даними дослідження «Аналіз системи лікування та розрахунок економічних втрат від ЦД в Україні», проведеного в 2020 році Київською школою економіки, щорічні втрати для України через ЦД становлять 104 млрд грн (або 2,5% ВВП країни).

Основна причина смерті та інвалідизації хворих із ЦД – не безпосередньо ЦД, а його ускладнення. Майже 1/3 пацієнтів із діабетом частіше хворіє на термінальну ниркову недостатність, має діабетичну ретинопатію, яка є основною причиною втрати зору в осіб працездатного віку. Пацієнти з діабетом частіше мають кардіоваскулярні захворювання. Крім того, кожні 30 с у світі ампутують нижню кінцівку внаслідок ЦД.

Ураження кишечника не спричиняє інвалідизації чи смерті пацієнтів, але суттєво погіршує якість їхнього життя; майже 75% хворих із діабетом мають різні гастроентерологічні скарги, як-от нудота, сповільнення евакуації шлунка, здуття живота, абдомінальний біль, діарея, закрепи, абдомінальний дискомфорт.

Клінічні прояви можуть бути розподілені на 3 основні групи: функціональні ушкодження (синдром подразненого кишечника – СПК, функціональна діарея, функціональний закрепи), запальні (запальні захворювання кишечника, дивертикуліт, ішемічний коліт), новоутворення. Останніми роками багато уваги приділяється діабетичним ентероколітиям (ДЕКП), які можуть бути перехідною ланкою між функціональними та запальними ураженнями травної системи.

Автономна діабетична нейропатія при ДЕКП має особливе значення. Діабет асоціюється зі змінами розмірів і зменшенням кількості нейронів, а також нейродегенеративними змінами, пов'язаними з аксональним набряком. Ці висновки зроблено на основі виявлених змін у між'язових нервових сплетеннях різних відділів шлунково-кишкового тракту. Через пригнічення або дисбаланс стимулювальних й інгібувальних нейротрансмітерів порушується передача нервового імпульсу вісью «мозок – кишечник», що може зумовити зміни моторики кишечника у хворих на ЦД.

## Оксидативний стрес за ДЕКП

Під час окиснення глюкози виділяється значна кількість активних форм кисню, знижується біодоступність оксиду азоту. Внаслідок цього утворюється сильний оксидант – пероксинітрил, який через низку реакцій блокує роботу калієвих каналів, відповідальних за вазорелаксацію. Крім того, в разі ЦД порушуються процеси відновлення цілісності ендотеліального шару. Це відбувається за рахунок зменшення кількості ендотеліальних прогеніторних клітин і погіршення їхніх функцій. Оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція погіршуються в разі різких коливань глікемії.

Однією з важливих ланок патогенезу в хворих із функціональною патологією кишечника є порушення кишкової мікробіоти у вигляді синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР). Водневі та метанові дихальні тести з лактулозою – скринінгові методи визначення СНБР. Значну увагу наразі прикуто до ролі порушення кишкового бар'єра. Потрібно зауважити, що в пацієнтів із СПК, незважаючи на зміни мікробіому, проникність кишкового бар'єра страждає менше, ніж у хворих із ДЕКП.

## Дослідження

Метою дослідження було проаналізувати частоту та особливості ураження кишечника в хворих на ЦД 2 типу, а також запропонувати маркери діагностики ДЕКП. Обстежено 137 хворих із ЦД 2 типу – чоловіків і жінок віком від 39 до 67 років (середній вік – 53 роки), а також 30 хворих мали СПК і 30 практично здорових осіб. Ураження кишечника виявлено в 93 (67%) хворих на ЦД 2 типу. Після ретельного диференціально-діагностичного дослідження встановлено неспецифічний виразковий коліт в 1 особи (0,7%), ішемічний коліт – в 1 хворого (0,7%), дивертикульоз товстої кишки – в 19 пацієнтів (14%), ДЕКП – у 72 (52%) хворих.

Усім проведено стандартні методи дослідження, а також оцінено глікемічний профіль, рівні трансформувального фактора росту β (TGF-β1) та судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у плазмі крові. Пацієнтам із гастроентерологічними скаргами проведено водневий дихальний тест із лактулозою для діагностики СНБР. Окрім того, хворим проведено колоноскопію з біопсією.

Діагноз ДЕКП установлювали пацієнтам із ЦД, котрі мали скарги на абдомінальний біль і дискомфорт, пов'язані з порушеннями випорожнень, за наявності мікро- та макроангіопатії, а також проявів автономної нейропатії. Діагноз СПК установлювали згідно з Римськими критеріями IV.

Клінічні прояви ДЕКП характеризувалися порушенням випорожнень з абдомінальним болем у 43 (58%) пацієнтів, без абдомінального болю –

в 29 (40%) осіб, з яких із закрепками склали 19 (26%) та з діареєю 10 (14%). Водночас домінують скарги в хворих із СПК був абдомінальний біль у поєднанні з порушенням випорожнень зі змінами консистенції калу. Серед хворих із СПК переважали пацієнти із закрепками – 24 (40%), СПК із діареєю виявлено в 19 (32%) хворих, змішаний СПК діагностували в 17 (28%) пацієнтів.

У хворих із ДЕКП декомпенсація ЦД була більшою, ніж за відсутності ДЕКП. Крім того, виявлено, що макросудинні ускладнення більше характерні для хворих із ЦД без ураження кишечника. Водночас мікросудинні прояви та прояви автономної нейропатії спостерігалися в пацієнтів із ДЕКП.

СНБР виявлено в 53 пацієнтів із ЦД, за супутньої ДЕКП такі зміни виявлено майже в 73%. Серед хворих на ЦД без ураження кишечника СНБР був присутній у 23%. Було визначено зміни кишкових енетеротипів у пацієнтів із ЦД 2 типу. Всього в групі хворих із ЦД спостерігали зниження *Bacteroides* за підвищеного рівня *Firmicutes* і незначне підвищення *Actinobacteria* (табл.), збільшення кількості інших енетеротипів. Це може свідчити про нарощення дисбіозу за рахунок умовно-патогенної флори (можливо, й анаеробної). Крім того, виявлено збільшення співвідношення *Firmicutes* до *Bacterioides*. Також спостерігали зниження показників одного зі штамів регуляторної продукувальної флори – *F. prausnitzii*.

Ендоскопічно в пацієнтів із ДЕКП і ЦД спостерігали послаблення та згладжування судинного малюнка, тоді як у пацієнтів із СПК – посилення. Набряк та зернистість слизової оболонки більше відзначалися в пацієнтів із ДЕКП, що може свідчити про інтенсивніший запальний процес. Морфологічна діагностика в пацієнтів із ДЕКП (на відміну від СПК) виявила субатрофію секреторних залоз і келихоподібних клітин із тенденцією до зниження слизоутворення, запальну клітинну інфільтрацію. За даними імуногістохімічного дослідження в пацієнтів із ДЕКП спостерігали підвищення тканинного VEGF, зниження клаудину-1.

Усі хворі отримували лікування згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим із ЦД 2 типу. 30 пацієнтам із ЦД 2 типу та ДЕКП на додаток до цукрознижувальної терапії призначали рифаксимін для корекції дисбіозу в дозі 1200 мг/добу впродовж 10 днів. Суттєве покращення стану через 2 тиж спостерігали в 53% пацієнтів, помірне покращення – в 30%; решті хворих призначили повторний курс рифаксиміну.

За результатами дослідження дійшли висновку, що діагностика ДЕКП може базуватися на клінічних, лабораторних та інструментальних параметрах. ДЕКП виявляється переважно в хворих середнього віку та не завжди супроводжується абдомінальним болем. ДЕКП частіше корелює із СНБР, у цих пацієнтів підвищується рівень прозапальних цитокінів (як у плазмі крові, так і в слизовій оболонці кишечника). Це потребує додаткової уваги лікарів і відповідного медикаментозного лікування.

Підготувала Ольга Забродська



Ю.З. Гуркало

Тип бактерій (%)	Здорові (n=30)	СПК (n=30)	Всього ЦД 2 типу (n=117)	ДЕКП і ЦД 2 типу (n=72)	ЦД 2 типу без уражень кишечника (n=45)
<i>Bacteroides</i>	42,5	29,3	30,4	26,9	36,0
<i>Firmicutes</i>	35,0	38,6	40,2	42,2	37,1
<i>Actinobacteria</i>	17,0	22,4	19,3	19,9	18,2
Інші	5,5	9,7	10,1	11,0	8,7
<i>F. prausnitzii</i>	5,9	3,4	3,8	3,2	4,7









## Німесулід у лікуванні гострого болю: сучасний погляд

**Біль є однією із провідних причин звернень по первинну медичну допомогу; гострий біль – попереджувальний сигнал організму про загрозливу небезпеку (Kress H. et al., 2015). Наріжним каменем фармакотерапії гострого болю є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зокрема німесуліду.**

Німесулід було уперше схвалено для застосування у 1985 р. і станом на зараз цей препарат доступний у >50 країнах. Цей НПЗП успішно застосовується в лікуванні пацієнтів віком >12 років із гарячкою, гострим болем, гострим тендинітом, остеоартритом і дисменореєю (рис. 1) (Kulkarni S. et al., 2022; Franchi S. et al., 2015).

Профіль ефективності й безпеки німесуліду за гострих та хронічних запальних і больових синдромів було вивчено в >200 клінічних дослідженнях за участю >90 тис. осіб. Ці випробування продемонстрували достовірну перевагу німесуліду над плацебо та щонайменше зрівняну ефективність або перевагу над іншими НПЗП (кетопрофеном, етодолаком, напроксеном, рофекоксибом, ібупрофеном) у лікуванні болю і запалення. Німесулід також краще переноситься і забезпечує швидше досягнення анальгезії при короткотривалому застосуванні (Kulkarni S. et al., 2022; Arulraj S. et al., 2021).

Німесулід є інгібітором циклооксигенази (ЦОГ) із переважною дією на ЦОГ 2 типу, який реалізує свої фармакологічні властивості за рахунок мультифакторного механізму дії. Останній включає не лише пригнічення ЦОГ-2 (рис. 2), а й інгібування фосфодіестерази-4, антиоксидантний вплив та здатність протидіяти надмірній експресії фактора некрозу пухлини й інших протизапальних цитокінів (Kulkarni S. et al., 2022).

### Гарячка

Антипіретична ефективність німесуліду була вивчена в численних клінічних дослідженнях, під час проведення яких його порівнювали з парацетамолом, диклофенаком та ацетилсалicyловою кислотою. Для німесуліду продемонстровано перевагу над іншими антипіретиками в аспекті ефективності, безпеки та переносимості. Цей препарат забезпечує швидке зниження температури вже через 15 хв після вживання, що набагато швидше за дію парацетамолу (Arulraj S. et al., 2021; Reiner M. et al., 1984, 1985; Cuniatti E. et al., 1993). У дослідженні за участю 302 дорослих пацієнтів із гострою гарячкою застосування німесуліду забезпечувало зниження температури із 39,4 до 37,6 °С без жодного несприятливого впливу на показники роботи печінки та нирок (Arulraj S. et al., 2021).

### Післяопераційний біль

Описано клінічну ефективність німесуліду в лікуванні постгеморідектомічного болю та запалення (Zuckermann M. et al., 1993), а також інших постопераційних ускладнень з больовим синдромом (після оториноларингологічних, стоматологічних, щелепно-лицевих та артроскопічних втручань) (Binning A., 2007; Coscarelli S.

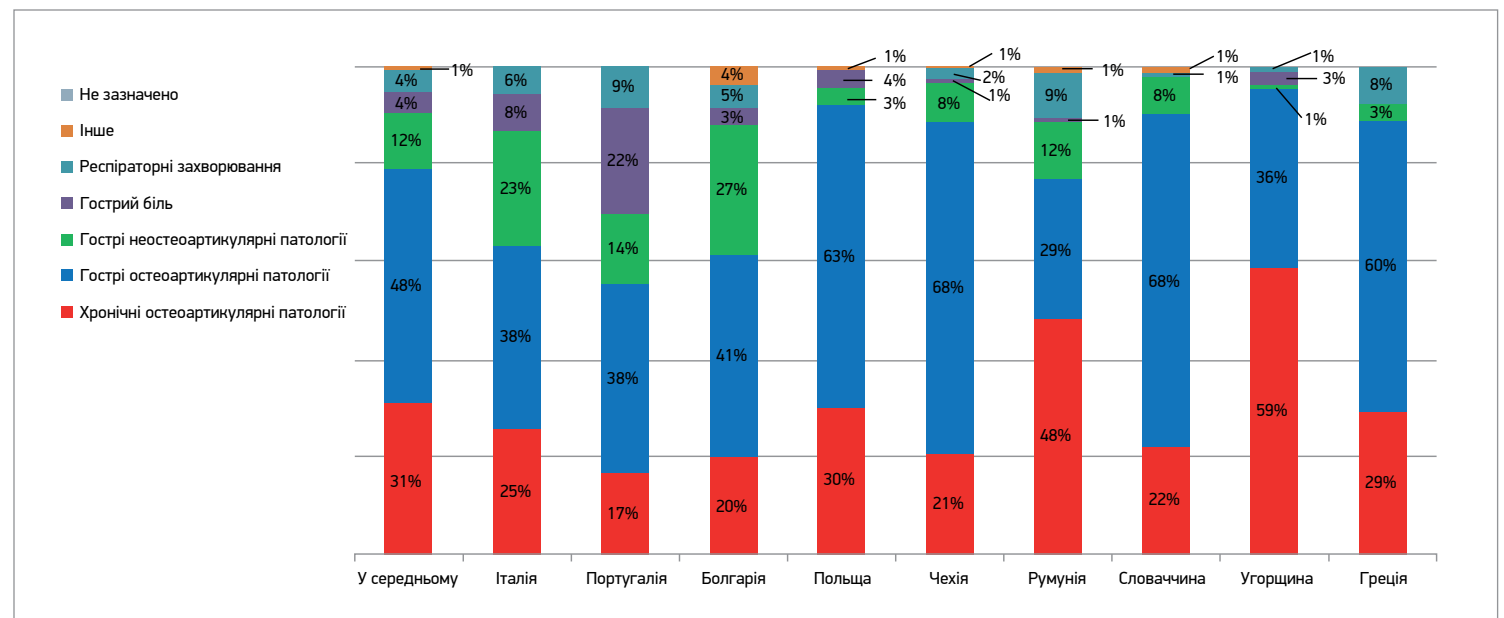


Рис. 1. Профіль призначення німесуліду при різних нозологіях у європейських країнах (Franchi S. et al., 2015)

et al., 1993; Pierleoni P. et al., 1993; Ragot J. et al., 1993).

У дослідженні P. Pierleoni та співавт. (1993) за участю 46 пацієнтів після стоматологічних хірургічних операцій (видалення зуба мудрості) анальгетичний ефект німесуліду порівнювали з дією кетопрофену. На 2-й день після втручання нічний біль був відсутній у 69,5% хворих групи німесуліду та лише в 43,5% групи кетопрофену. Як хорошу / відмінну ефективність анальгетичного лікування оцінили 91,3% учасників групи німесуліду та 65,1% пацієнтів, які отримували кетопрофен. Важливим є те, що на тлі німесуліду в хворих після стоматологічних хірургічних втручань швидше відновлювалися якість сну, а також якість жування та ковтання, що свідчить про здатність німесуліду зменшувати не лише біль і набряк, а й післяопераційний тризм (Rouchain E. et al., 2015; Pierleoni P. et al., 1993).

У дослідженні інтенсивності больового синдрому після артроскопічного хірургічного втручання на колінному суглобі 100 мг німесуліду забезпечували потужніше зменшення болю, ніж плацебо та 500 мг напроксену. Медіана часу до зниження інтенсивності болю була вдвічі достовірно меншою в групі німесуліду: 0,82 проти 1,05 год у групі напроксену та 1,33 год у групі плацебо (Binning A., 2007).

Для німесуліду описано також здатність зменшувати біль, набряк, гіперемію та гарячку в пацієнтів, яким проводилася сафенектомія або пахова герніопластика (Ramella G. et al., 1993).

### Остеоартрит, біль у нижній ділянці спини

В порівняльному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні німесулід продемонстрував швидке забезпечення анальгетичного ефекту, сприятливий профіль ризиків і переваг, а також відсутність побічних ефектів (або мінімальні) в пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба,

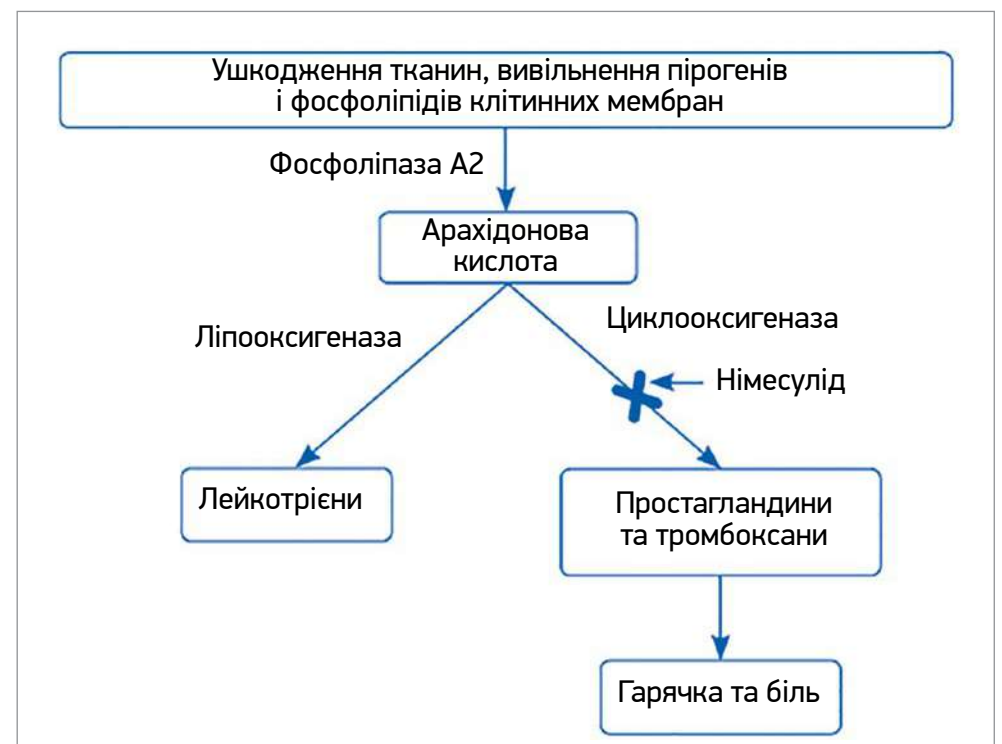


Рис. 2. Механізм дії німесуліду

виявивши перевагу над целекоксибом та рофекоксибом (Rainsford K., 2006; Bianchi M. et al., 2003).

Німесулід (300 мг) і рофекоксиб (25 мг) однаково дієво знижували біль та підвищували якість життя в пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба, однак через 30 днів лікування німесулід виявився ефективнішим за рофекоксиб за оцінкою болю (1,2 проти 1,65 бала;  $p=0,007$ ) й індексом остеоартриту WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; 9,3 проти 12,96 бала;  $p=0,009$ ) (Herrera J.A., Gonzalez M., 2003).

Застосування німесуліду в пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба зумовлювало швидше зменшення інтенсивності болю під час ходьби, ніж використання целекоксибу, рофекоксибу й етодолаку; переносимість цих препаратів виявилася зрівняною (Bianchi M. et al., 2003; Herrera J.A., Gonzalez M., 2003; Lucker P. et al., 2004).

У пацієнтів з анамнезом помірного/інтенсивного болю, зумовленого

остеоартритом кульшового та колінного суглобів, німесулід (100 мг 2 р/добу) і диклофенак (50 мг 3 р/добу) мали зрівняну ефективність, однак німесулід рідше спричиняв побічні ефекти з боку травної системи (36,3 проти 47,2% у групі диклофенаку) (Huskisson E. et al., 1999).

У дослідженні, присвяченому встановленню оптимальної (за співвідношенням ефективність/безпека) дози німесуліду для лікування остеоартричних болів, було показано, що і 100, і 200 мг німесуліду забезпечують достовірне зменшення болю впродовж 1,5 год після прийому препарату, яке триває до 12 год. Оптимальною дозою визнано 100 мг 2 р/добу (Bourgeois P. et al., 1994).

У лікуванні гострого болю в нижній ділянці спини німесулід не лише знижував біль, а й вираженіше покращував спроможність пацієнтів виконувати рутинні щоденні функції порівняно з ібупрофеном, а також забезпечував достовірно більше полегшення в латеральних згинаннях спини.





Всі ці переваги спостерігалися на тлі меншої частоти шлунково-кишкових побічних ефектів (Pohjolainen T. et al., 2000).

**Дисменорея**

У зменшенні болю, асоційованого з первинною дисменореєю, німесулід продемонстрував перевагу над диклофенаком, напроксеном і мефенаміною кислотою (Bianchi M. et al., 2005). Дослідження впливу німесуліду на перфузію матки та вміст простагландинів у менструальній крові виявило, що німесулід зменшував концентрацію простагландину F2α, відповідального за скорочення матки, на 60% (Vacarat E. C. et al., 1991; Chiantera A. et al., 1993). Цей ефект є причиною того, що німесулід трансформує дисменорейний надмірно скорочений стан гладеньких м'язів матки в еуменорейний, а також зменшує судинний опір маткових артерій (Pulkkinen M., 1987, 2001).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні 308 жінок було рандомізовано до груп німесуліду та диклофенаку (обидва препарати вживали 3 р/день) на перші 3 дні менструального циклу. Вже на 2-гу год після вживання німесулід знижував інтенсивність болю на 82%, а диклофенак – 79%, однак початок анальгезії на тлі німесуліду виявився швидшим (через 30 хв). Німесулід (як і диклофенак) зменшував також асоційовані з менструацією головні болі та болі в спині. Частота дискомфорту в ділянці шлунка достовірно рідше спостерігалася в групі німесуліду (Facchinetti F. et al., 2001).

**Біль при онкологічних захворюваннях**

Висока анальгетична ефективність та відмінна переносимість німесуліду спостерігалися в 2 дослідженнях за участю пацієнтів з інтенсивним болем, асоційованим із раковими новоутвореннями. Німесулід (200 мг 2 р/добу) та напроксен (500 мг 2 р/добу) мали однаковий анальгетичний ефект (Toscani F. et al., 1993; Gallucci M. et al., 1992).

**Оториноларингологічні хвороби**

Німесулід ефективно зменшував потужність запалення та вираженість больового синдрому при ЛОР-патологіях, забезпечуючи швидший початок дії, ніж інші НПЗП. У пацієнтів із післяопераційними запальними ускладненнями хірургічних втручань оториноларингологічного профілю німесулід зменшував набряк і гіперемію слизових оболонок у ділянці втручання так само дієво, як кетопрофен (Coscarelli S. et al., 1993; Ottaviani A. et al., 1993; Banchini G. et al., 1993).

**COVID-19**

Під час проведення лабораторних досліджень виявлено, що німесулід може стати препаратом-кандидатом для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) (Gordon D.E. et al., 2020; Cava S. et al., 2020; Zhou Y. et al., 2020), оскільки він здатен пригнічувати транспортну функцію B0AT1 – рецептора-мішені для вірусу SARS-CoV-2, а селективне інгібування ЦОГ-2 надає можливість ефективно усувати біль

і запалення (Scalise M., Indiveri C., 2020; FitzGerald G.A., Patrono C., 2001).

Оскільки для німесуліду виявлено здатність зменшувати вміст прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини та інтерлейкіну-6), водночас підвищувати концентрацію гранулоцитарних колонієстимулювальних факторів у промивних водах бронхоальвеолярного лаважу (Carey M. et al., 2010), це стало підґрунтям для рекомендації профілактичного застосування німесуліду на ранніх етапах COVID-19 (Suter F. et al., 2021).

**ВИСНОВКИ**

Німесулід – НПЗП нового покоління з унікальною хімічною структурою та потужним інгібувальним впливом на ЦОГ-2. Подвійний (центральный та периферійний) вплив на біль і запалення, а також багатфакторний механізм дії німесуліду забезпечують цьому препарату широкий спектр можливостей застосування.

Німесулід є ефективним, безпечним і добре переносимим за гострого болю, асоційованого з післяопераційним станом, ушкодженнями м'яких тканин, одонтогенними причинами, позасуглобовими травмами, остеоартритом та раковими пухлинами. Порівняно з іншими НПЗП, включаючи коксиби, німесулід має сприятливий профіль користь/ризик.

Підготувала Лариса Стрільчук





**НІМЕСУЛІД №1 В УКРАЇНІ**  
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ\*

**БАГАТОФАКТОРНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ РІЗНИХ ТИПІВ БОЛЮ<sup>2\*</sup>**










**Апельсиновий смак**

1. 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 «PharmExplore» / «ФармаСтандарт» компанії «Proxima Research».

2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.

\* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.



**БЕРЛІН-ХЕМІЕ МЕНАРІНІ**




**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 однодозовий 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 однодозовий 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. Рекомендують застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомі підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗП або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Також порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник: Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratorios Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Барселона, 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®, затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, РП. №UA/9855/01/01. **За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:** Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ТібіХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88. Код UA-NIM-03-2023-V1-print, Дата затвердження 29.05.2023.



# СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

-  Зменшення симптомів тривоги
-  Додаткова антидепресивна дія
-  Відсутність залежності<sup>1</sup>



#### <sup>1</sup>Інструкція з медичного застосування.

**Показання.** Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Ансіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм ансіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для ансіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

**Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





# Застосування буспірону за тривожних станів на первинній ланці медичної допомоги

Тривожність є поширеною проблемою в галузі психічного здоров'я на етапі первинної медичної допомоги. Поширеність кожного з видів тривожних розладів становить 15-20% (Anseau M. et al., 2004; Kroenke K. et al., 2007; Shepardson R.L. et al., 2018), а протягом усього життя з тривожністю стикається 16,6% населення світу (Bandelow B., Michaelis S., 2015), причому ці показники продовжують неухильно зростати (рис. 1).

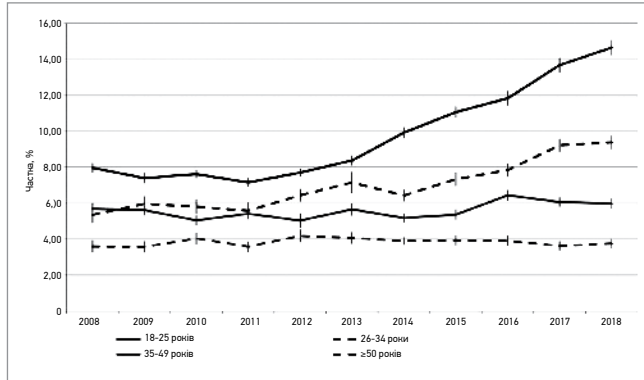


Рис. 1. Поширеність тривожності в різних вікових групах (Goodwin R.D. et al., 2020)

Тривожні стани асоціюються з погіршенням професійного та соціального життя, соціальною ізоляцією, міжособистісними конфліктами та конфліктами в подружній парі (Kessler R.C. et al., 2007), а також низкою неприємних для пацієнта фізичних симптомів (рис. 2)



Рис. 2. Фізичні симптоми тривожності (Culpepper L., 2003)

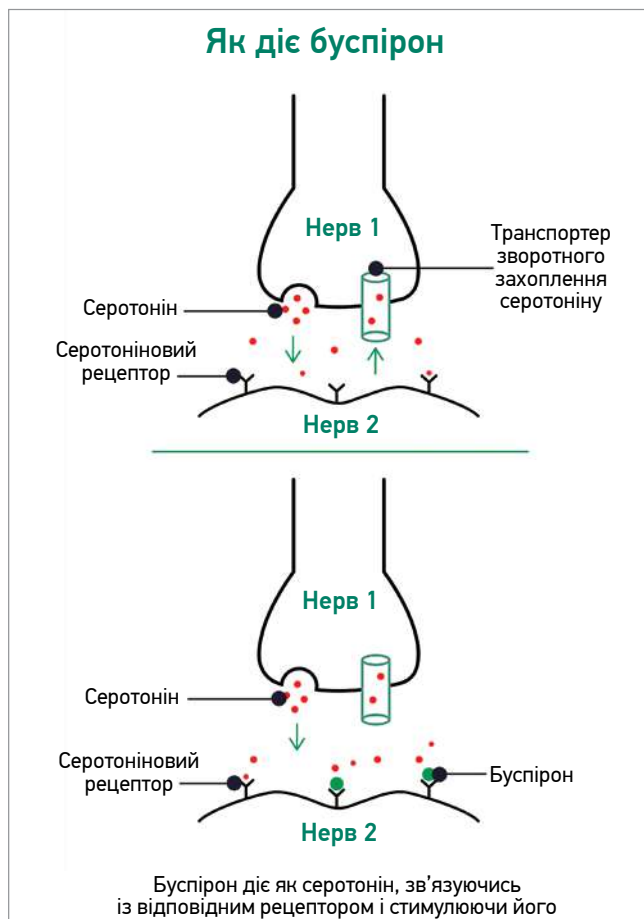


Рис. 3. Механізм дії буспірону (Martin M., 2022)

Тривожність може мати дуже різноплановий перебіг і варіювати від субпорогових симптомів, які залишаються непоміченими лікарем, до таких діагнозів, як генералізований тривожний розлад, панічний розлад, соціально-тривожний розлад тощо. Слід зауважити, що субпорогові симптоми зустрічаються набагато частіше, ніж «великі» розлади (Helmchen H., Linden M., 2000; Olsson M., 1996). Крім того, у частки пацієнтів спостерігається неспецифічна тривожність, яка характеризується потужною симптоматикою, але не відповідає критеріям окремо взятих конкретних тривожних розладів (Sakurai H. et al., 2023). Під час проведення американського зрізового дослідження встановлено, що неспецифічна тривожність зустрічається найчастіше з-поміж усіх тривожних розладів, причому поширеність її зростає: 50% у період 1999-2002 рр. і 62% у період 2007-2010 рр. (Rajakannan T. et al., 2016).

Пацієнти із тривожністю надають перевагу лікуванню в сімейного лікаря, а не в спеціалізованих закладах психіатричного спрямування (Shepardson R., Funderburk J., 2016; Wang P.S. et al., 2005), однак лікарі первинної ланки нерідко приділяють недостатню увагу цьому аспекту психічного здоров'я, тому пацієнти не отримують належного лікування (Stein M. et al., 2011; Weisberg R. et al., 2007). За відсутності адекватної терапії тривожність набуває хронічного перебігу, значно погіршуючи якість життя пацієнта та асоціюючись з високими фінансовими витратами внаслідок частих звернень по медичну допомогу та зниження продуктивності праці. Водночас відтерміноване чи неадекватне лікування збільшує імовірність розвитку коморбідної депресії або зловживання різноманітними речовинами, що асоціюється з іще вираженішим погіршенням стану пацієнта (Baxter A. et al., 2014; Wittchen H., 2002).

Неспецифічна тривожність часто ускладнює діагностичний процес, оскільки лікар не може об'єднати всі виявлені симптоми під егідою основного діагнозу. Під час проведення діагностики необхідно виключити всі соматичні патологічні стани, здатні зумовлювати тривожність (табл.).

Вибір лікування за тривожності має ґрунтуватися на тяжкості симптомів, ступені функціональних розладів, наявності коморбідних станів, уподобаннях пацієнта, результатах попереднього лікування та доступності обраного препарату, в т. ч. економічної (Brahmbhatt A. et al., 2021; Andrews G. et al., 2018; NICE, 2014). Оптимальне ведення пацієнта із тривожними станами в більшості випадків має включати і немедикаментозні (психотерапевтичні) заходи, і фармакологічні методи, однак адекватні медикаменти призначаються менше ніж половині таких хворих (Andrews G. et al., 2018; Harris M. et al., 2015).

Серед наявних анксиолітиків увагу привертає буспірон – засіб із багатою історією, який було синтезовано в 1968 р., запатентовано в 1975 р. та випущено на фармацевтичний ринок у 1986 р. Цей фармакологічно унікальний препарат азапіронового ряду застосовується в лікуванні тривожності та депресії (як монотерапія або в поєднанні з антидепресантом). За своїми фармакологічними властивостями буспірон є частковим агоністом постсинаптичних серотонінових рецепторів типу 1A, антагоністом пресинаптичних рецепторів допаміну типів D2, D3 та D4 і частковим агоністом  $\alpha_1$ -адренергічних рецепторів (Howland R.H., 2015; Wilson T.K., Tripp J., 2023). Буспірон віднолює виснажені депо серотоніну, а також підсилює його синтез, а за рахунок безпосереднього впливу на серотонінові рецептори (рис. 3) забезпечує їхню десенсибілізацію та підвищення серотонінергічної активності в ділянці амігдала (Shmutz R. et al., 2020; Howland R.H., 2015).

Оскільки саме серотонінергічну нейротрансмітерну систему називають ключовою медіаторною системою тривожності (Vismara M. et al., 2020), завдяки такому механізму дії буспірон працює безпосередньо «в серці» патологічного стану.

Серед переваг буспірону – здатність діяти ефективно і як монотерапія, і у складі комплексного лікування; сприятливий профіль безпеки, в т. ч. для вагітних (категорія В за класифікацією Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), на відміну від селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну), відносно невисока вартість, відсутність потенціалу провокування сексуальної дисфункції та екстрапірамідних симптомів, відсутність ейфорії, пригнічувальної седативної дії (на відміну від бензодіазепінів),

Таблиця. Соматичні патологічні стани, що спричиняють тривожність (Tan D.T. et al., 2007)	
Система	Патологічний стан
Серцево-судинна	Застійна серцева недостатність, гострий біль у грудній клітці, гострий інфаркт міокарда, стенокардія, гіпотензія, гіпертензія, аритмії, гіповолемія
Дихальна	Бронхіальна астма, гострий та хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонія, гіпервентиляція, обструктивне апное сну
Ендокринна	Гіперадренокортицизм, дисфункція гіпофіза, гіпергіпотиреоз, дисфункція паращитоподібних залоз, феохромоцитома, гіпоглікемія, в жінок – вірилізаційні синдроми, передменструальний синдром
Нервова	Цереброваскулярні хвороби, новоутворення мозку, енцефаліт, мігрень, субарахноїдальні кровотечі, закриті травми голови, розсіяний склероз, хвороба Вільсона, дисфункції вестибулярного апарату, деменція, делірій, хвороба Гантінгтона, ураження скроневих ділянок мозку, судомні розлади, епілепсія
Група станів	Патологічний стан
Запальні	Системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, скроневий артеріт, фіброміалгія, алергічні реакції
Токсичні	Передозування кофеїном, отруєння тяжкими металами, передозування вазопресорів і симпатоміметиків, отруєння органічними фосфатами, зловживання алкоголем, опіатами, амфетаминами, кокаїном, екстазі
Метаболічні	Гіпокальціємія, гіпокаліємія, порфірія, пелагра, уремія
Інфекційні	Септицемія, інфекційний мононуклеоз, СНІД, підгострий бактерійний ендокардит
Інші	Карциноїдний синдром, злоякісні пухлини, синдром подразненого кишечника, диспепсія, шлунково-кишкові кровотечі, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, оперізувальний герпес

відсутність формування залежності й імовірності виникнення синдрому відміни (на відміну від бензодіазепінів, барбітуратів). Остання перевага пов'язана з відсутністю впливу на рецептори  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) (Shmutz R. et al., 2020; Wilson T.K., Tripp J., 2023). Цікаво, що для буспірону продемонстрована здатність стимулювати нейрогенез у дорослих. Нейрогенез (утворення функціональних нейронів із невральних стовбурових клітин) асоціюється з покращенням когнітивних здатностей та емоційно-настроєвої сфери (Fava M. et al., 2012; Targum S. et al., 2015). Буспірон здобув популярність серед лікарів у зв'язку зі сприятливим профілем безпеки, а також відсутністю звикання та побічних ефектів у сексуальній сфері (Wilson T.K., Tripp J., 2023; Melaragno A.J., 2021). Висока безпека застосування буспірону робить цей препарат особливо актуальним для первинної ланки медичної допомоги. FDA схвалено буспірон і для короткотривалого полегшення симптомів тривожності, і для лікування генералізованих тривожних розладів (Wilson T.K., Tripp J., 2023).

Буспірон – ефективний та безпечний анксиолітик (особливо для пацієнтів, які раніше не приймали препаратів бензодіазепінового ряду). Буспірон також доцільно призначити тоді, коли в хворого спостерігаються побічні ефекти чи непереносимість селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, а також якщо пацієнт не хоче приймати останні із власних міркувань. В такому випадку буспірон є засобом першої лінії (Brahmbhatt A. et al., 2021; Melaragno A.J., 2021; Chessick C. et al., 2006). Крім того, буспірон – препарат вибору, коли важливе значення має досягнення високої прихильності за рахунок хорошої переносимості (Rubin E., 2021).

У разі перорального прийому буспірон швидко всмоктується, досягаючи пікової концентрації у плазмі крові через 40-90 хв після вживання. Період напіврозпаду препарату становить 2-3 год, що обумовлює потребу в його вживанні 2-3 р/день (Patel D. et al., 2018).

Препарат Спітомін® (Egis, Угорщина) – європейський буспірон, представлений у дозах 5 та 10 мг. Відповідно до інструкції для медичного застосування препарату, показаннями до призначення Спітоміну є симптоматичне лікування тривожних станів із такими домінуючими симптомами, як тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. Цей анксиолітик відрізняється від бензодіазепінів за своїм механізмом дії, оскільки не впливає на бензодіазепін-ГАМК-хлорид-іонофорний рецепторний комплекс, натомість діючи шляхом модуляції серотонінергічної системи. Такий механізм дії дозволяє буспірону (Спітоміну) не спричиняти толерантності, залежності чи синдрому відміни, які часто стають на заваді призначенню необхідної анксиолітичної терапії на первинній ланці.

Підготувала Лариса Стрільчук



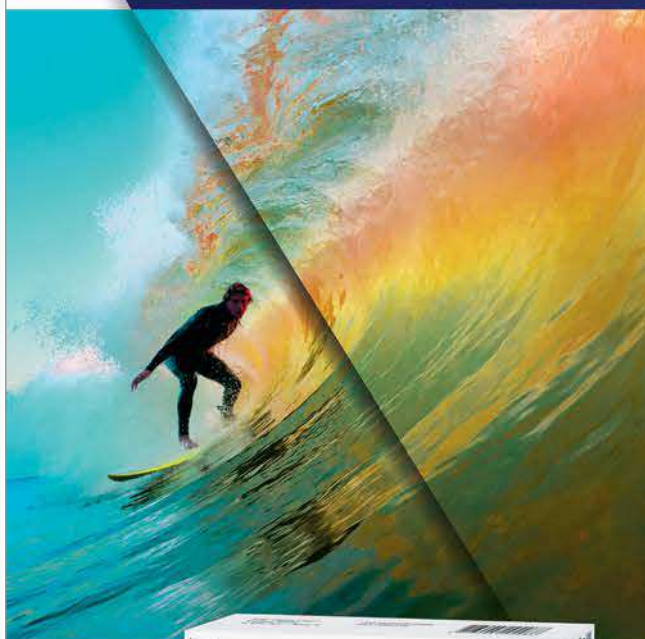








## Приборкай енергію ХВИЛІ



## ЛЕВІЦИТАМ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

- Доведена ефективність при фокальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів <sup>1,2</sup>
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії <sup>3-5</sup>

Л.Б. Мар'єнко, д.м.н., професорка кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, керівниця Львівського обласного протиепілептичного центру

# Механізми та клінічні ефекти леветирацетаму: від молекул до систем



Л.Б. Мар'єнко

**Леветирацетам був схвалений на початку 2000-х років як протинападний препарат (ПНП) у США, ЄС, після чого стрімко досягнув позначки в 200 000 пацієнто-років терапії до кінця 2002 року. Леветирацетам – ПНП II покоління, який продемонстрував кращу переносимість і поліпшену ефективність порівняно з іншими ПНП, отже, поступово вийшов на позицію першого вибору при лікуванні різних форм епілепсії [1].**

### Клінічні показання за епілепсії

Нині леветирацетам є препаратом широкого спектра дії, який використовується окремо та разом з іншими ПНП для контролю як фокальних, так і генералізованих епілептичних нападів [2, 3]. У 1999 році Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалено використання препарату для перорального застосування як допоміжної терапії з метою лікування нападів із фокальним початком, міоклонічних і первинно генералізованих нападів. Леветирацетам для внутрішньовенного введення схвалено FDA в 2006 році як додаткову протисудомну терапію, коли пероральне введення тимчасово неможливе. Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA) схвалено його використання в 2000 році в режимі монотерапії для лікування вогнищевих нападів і фокальних нападів із переходом у двобічні тоніко-клонічні судоми (раніше відомих як парціальні напади і парціальні напади вторинно генералізовані відповідно), а також як додаткове лікування нападів із фокальним початком, міоклонічних нападів, генералізованих тоніко-клонічних нападів. Леветирацетам також продемонстрував високу ефективність у пацієнтів із рефлекторними нападами [4] та, ймовірно, є найкращим із нових ПНП для лікування ювенільної міоклонічної епілепсії через високу й тривалу ефективність [5].

### Лікарські форми та дозування

Леветирацетам доступний у формах для перорального та внутрішньовенного введення. Доза для монотерапії фокальних нападів і фокальних нападів із переходом у двобічні тоніко-клонічні судоми становить від 500 мг 2 р/день до максимальної дози 3 г/день. У цьому діапазоні доз леветирацетам є ефективним ПНП як для дорослих, так і для дітей з генералізованими чи фокальними рефрактерними нападами [6]. У новонароджених доза від 20 до 60 мг/кг/добу призначається для лікування неонатальних судом [7]. Окрім того, в новонароджених і дітей, які раніше не отримували ПНП, леветирацетам у дозі 20-60 мг/кг/добу застосовується при ідіопатичних генералізованих тоніко-клонічних нападах [8]. Леветирацетам внутрішньовенно в дозі 500-2000 мг/добу застосовують за трьох основних станів: епілептичний статус, повторювані гострі симптоматичні та післяепілептичні напади [9].

### Клінічна ефективність при епілепсії Дорослі

Загалом проведено >130 клінічних випробувань леветирацетаму в лікуванні епілепсії, з яких 90 завершено [10]. Серед перших було дослідження Cereghino та співавт., які виявили в 38-тижневому багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому протоколі, що додаткова терапія леветирацетамом зменшує частоту нападів у пацієнтів із рефрактерною фокальною епілепсією [11]. В європейському рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні леветирацетам оцінювали протягом 12 тиж як додаткову терапію в дозах 1000 (500 мг 2 р/день) і 2000 мг/добу (1000 мг 2 р/день) проти плацебо в хворих із рефрактерною епілепсією. Результати показали зменшення частоти нападів у 22,8% пацієнтів у групі 1000 мг

і 31,6% хворих групи 2000 мг порівняно з 10,4% пацієнтів у групі плацебо [12]. Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження Ven-Menachem і Falter порівнювало підтримувальну дозу 3000 мг леветирацетаму щодня протягом 12 тиж із додатковим плацебо у 286 пацієнтів віком 16-70 років із фокальною епілепсією, що складно лікувалася. Зі 181 пацієнта групи леветирацетаму 36 обрано для переходу на фазу монотерапії. Результати в групі монотерапії продемонстрували зниження частоти нападів із фокальним початком, а 9 пацієнтів (18,4%) цілком позбулися нападів, а це свідчить про те, що перехід на підтримувальну монотерапію є ефективним і добре переноситься хворими з рефрактерною фокальною епілепсією, які спочатку відповіли на додаткову терапію леветирацетамом у дозі 3000 мг/день [35].

### Діти та підлітки

Генералізовані тоніко-клонічні напади – поширений тип нападів при епілепсії у дітей; лікування леветирацетамом показало сприятливі результати в педіатричних пацієнтів із цим різновидом нападів [8]. Хорошу клінічну відповідь на леветирацетам також спостерігали при генетично зумовленій епілепсії з раннім початком як у доношених, так і в недоношених немовлят [14, 15]. У відкритому дослідженні додаткова терапія леветирацетамом у дозі 20-40 мг/кг/день у дітей віком 6-12 років із резистентними до лікування фокальними нападами була ефективною та безпечною [16]. В іншому випробуванні в немовлят і дітей молодшого віку (від 1 міс до <4 років) із фокальними нападами, які недостатньо контролювалися за допомогою 1 або 2 ПЕП, леветирацетам як допоміжна терапія (40,5-50,5 мг/кг/день) підвищував ефективність лікування та добре переносився [17]. В нещодавньому клінічному дослідженні, проведеному за участю 54 дітей віком від 2 до 15 років з епілептичними розрядами на електроенцефалограмі (ЕЕГ) і клінічними нападами, контрольованими вальпроатом, леветирацетам у дозі 50 мг/кг додавали до терапії для зменшення аномалій ЕЕГ. В обох групах (вальпроат окремо та в комбінації з леветирацетамом) зменшилася виразність епілептичних розрядів, проте додавання леветирацетаму нормалізувало ЕЕГ швидше [18].

Епілептичний статус – це невідкладний стан, за якого напади тривалістю >30 хв можуть бути фатальними. За даними 2 метааналізів встановлено значущу ефективність леветирацетаму для припинення судом у пацієнтів з епілептичним статусом [19, 20]. Грунтуючись на цьому (найвищому) рівні доказів, деякі експерти розглядають леветирацетам як перший варіант терапії другої лінії при лікуванні епілептичного статусу (препаратами першої лінії наразі є бензодіазепіни) [21]. Безсумнівно перевагою леветирацетаму є сприятливіший профіль безпеки. Леветирацетам не чинить відомих серйозних побічних ефектів на системи органів, навіть при застосуванні високих доз [22], а також загалом спостерігається менше побічних реакцій, ніж від інших поширених ПНП [23].

### Інші клінічні застосування

Під час проведення деяких випробувань виявлено терапевтичний потенціал леветирацетаму поза схваленими показаннями для лікування епілепсії. Зокрема,

UA-LEV-PUB-122022-083

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ  
Дієна речовина. Леветирацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. Фармакологічні властивості. Леветирацетам впливає на внутрішньочерепний рівень Са<sup>2+</sup> шляхом часткового пригнічення току через Са<sup>2+</sup> канали N-типу і зниження вивільнення Са<sup>2+</sup> з інтраєритроцитарного депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцину-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцем зв'язування є блок синаптичних везикул 2А, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання. Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсія. Як додаткова терапія при лікуванні: парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. Протипоказання. Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших лямбдних піролатонів, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції. Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судоми, тремор, порушення рівноваги, депресія, втрата ваги, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризики підвищуються при одночасному застосуванні з топіраматом), вертіго, нозофарингіт, кашель, шкірне висипання, астеничність/спрацьованість тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України. Таблетки: НЧУА/11396/01/01, НЧУА/11396/01/02, Наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин орального: НЧУА/11396/02/01, Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №197. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. 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.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojovic M, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jun;4(1):47-62. 3. French J, Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tonkaboni S.H, et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J, et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(12):2689-94.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Асіно Груп, Швейцарія | www.acino.ua





він має антигіпералгетичну та протизапальну активність, тому вивчається як альтернативний засіб для лікування невропатичного болю. Rossi та Falah і співавтори повідомили про сприятливий ефект леветирацетаму (3000 мг/день протягом 6 тиж) у контролі симптомів центрального невропатичного болю в пацієнтів із розсіяним склерозом [24, 25]. Brighina та співавтори виявили, що леветирацетам у дозі 1000 мг/день протягом 6 міс полегшує біль у пацієнтів із мігренню [26]. В дослідженні Hamza та співавтори встановлено ефективність леветирацетаму (спочатку 500 мг 2 р/день протягом 2 тиж, потім 750 мг 2 р/день упродовж 2 тиж, а згодом до 1500 мг 2 р/день) у зменшенні болю при хронічній поперекової радикулопатії [27].

Awaad і співавтори оцінювали вплив леветирацетаму на голосовий тик у дітей і підлітків із тиками та синдромом Туретта. Початкова доза становила 250 мг/добу, потім її титрували протягом 3 тиж до 1000-2000 мг/добу. Дослідники дійшли висновку, що леветирацетам може бути корисним для лікування тиків у дітей і підлітків [28]. Wang і співавтори повідомили, що леветирацетам у дозі 60 мг/кг/день курсом 6 міс покращує поведінку та когнітивні функції у педіатричних пацієнтів із розладом аутистичного спектра [29]. Jabbarli та співавтори виявили, що леветирацетам чинить протипухлинний ефект при гліобластомі, а також показали, що періопераційне лікування леветирацетамом пов'язувалося із тривалішим загальним виживанням і виживанням без прогресування [30].

Отже, леветирацетам – перспективний препарат для лікування широкого спектра патологій і деяких симптомів, незалежних від епілепсії та судом. Терапевтична репозиція цієї цікавої молекули потребує подальших досліджень, але вже сьогодні можна краще зрозуміти переваги і перспективи леветирацетаму, зосередившись на його механізмах дії.

#### Будова молекули, фармакокінетика

Леветирацетам – водорозчинний S-енантіомер етилового аналога пірацетаму. Але за профілем взаємодії з різними рецепторами в ЦНС молекула суттєво відрізняється від класу рацетамів [1, 3]. Крім того, леветирацетам має численні переваги серед інших ПНП, зокрема майже повна біодоступність і зв'язування з білками менше ніж на 20%, що не впливає на зв'язування з білками інших ліків. Леветирацетам характеризується швидкою та необмеженою дифузиею через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Метаболізм не залежить від печінкової системи цитохрому P450 (CYP), що зумовлює мінімальні ризики взаємодій з іншими ліками та робить його прийнятним для пацієнтів із печінковою дисфункцією. Леветирацетам переважно виводиться в незміненому вигляді з сечею, а на 24% перетворюється на неактивний метаболіт; період напіввиведення становить 9 год [31].

#### Молекулярні механізми дії

Згідно з даними численних доклінічних досліджень модуляція синаптичного везикулярного білка (SV2A) є основним механізмом дії леветирацетаму. SV2A – інтегральний мембранний білок, який міститься у везикулах майже всіх синаптичних закінчень і відіграє важливу роль як регулятор процесів екзоцитозу та ендоцитозу везикул. Цикл утворення синаптичних везикул має прямий стосунок до процесу вивільнення різних нейромедіаторів до синаптичної щілини [3].

Після надходження до кровотоку леветирацетам дифундує крізь ГЕБ і досягає паренхіми мозку. Потім він може дифундувати через нейрональну мембрану та/або зв'язуватися із внутрішньопрохідною поверхнею SV2A під час циклу синаптичних везикул. Обидва механізми не виключають один одного і навіть можуть бути синергічними. Леветирацетам здатен зменшити функцію SV2A під час везикулярного праймінгу, обмеживши пул везикул, що легко вивільняється, отже, й модулює вивільнення нейромедіаторів. Інший механізм полягає у тому, що леветирацетам стабілізує SV2A і покращує його функцію під час екзоцитозу й ендоцитозу, модулюючи експресію та рух білка синаптотаксину [3].

Інші молекулярні мішені леветирацетаму включають альфа-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол пропіонову кислоту (AMPA), норадреналінові, аденозинові та серотонінові рецептори, систему гомеостазу кальцію, систему гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Леветирацетам блокує потенціал-залежні кальцієві канали, зменшуючи синаптичну передачу, а також зменшує калієві струми, викликаючи зменшення генерації повторюваного потенціалу дії. Що стосується кальцієвих внутрішньоклітинних систем, то леветирацетам пригнічує кальцієві перехідні процеси ріанодину та рецепторів IP3. У ГАМК-ергічній системі леветирацетам модулює залежну від регіону декарбоксілазу глутамінової кислоти (GAD), підвищує рівень ГАМК-трансамінази (GABA-T). У постсинаптичному відділі нейрона леветирацетам блокує дію антагоністів ГАМК-рецепторів. У глутаматергічному синапсі леветирацетам модулює рецептори AMPA, зменшує струм збудження. Леветирацетам також продемонстрував пряму чи опосередковану взаємодію з рецепторами норадреналіну (2A і 2C), аденозину (A1), серотоніну (5-HT1B/1D), що пояснює його антигіпералгетичну дію (рис. 1) [1, 3, 32].

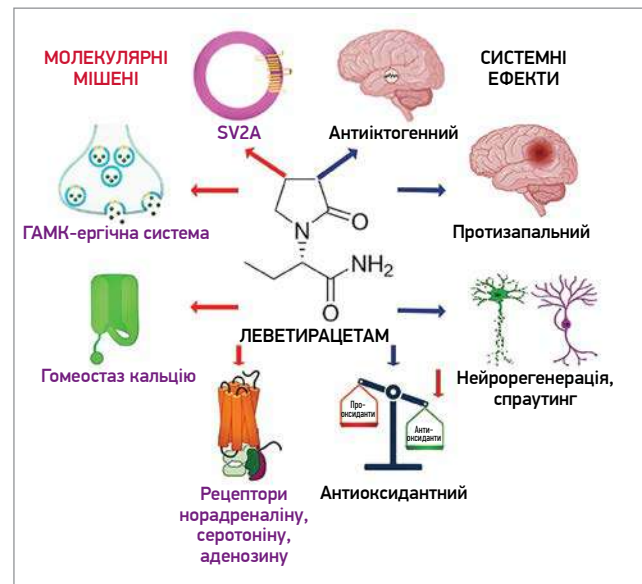


Рис. 1. Молекулярні мішені та системні ефекти леветирацетаму

#### Генетичні механізми

Численні доклінічні дослідження свідчать про те, що протиепілептична активність леветирацетаму може бути пов'язана з модифікацією експресії різноманітних генів. На моделі кіндлінгу (подразнення) мигдалеподібного тіла в щурів виявлено підвищення в гіпокампі рівнів мРНК нейротрофічного фактора мозку (BDNF) і нейропептиду Y (NPY). Лікування леветирацетамом протягом 12 днів зменшило рівні відповідних мРНК, чинило явний протисудомний ефект [33]. Крім того, за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу було підтверджено, що в скроневій частці тварин зі збудженою мигдалиною підвищується експресія гена NPY та інших генів, пов'язаних з епілепсією, як-от гени тиреотропін-релізінг-гормона і гліального фібрилярного кислого білка (GFAP), а також те, що ці процеси частково нормалізувалися під впливом леветирацетаму [33]. В іншому експерименті на моделі кіндлінгу введення леветирацетаму за 1 год до стимуляції послабило гіперекспресію в гіпокампі генів медіаторів запалення – фактора некрозу пухлини (TNF) і циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2). Зниження експресії обох генів відбувалося паралельно із протисудомним ефектом препарату [34]. Крім того, леветирацетам при введенні щодня протягом 1 тиж знижував рівні експресії інтерлейкіну-1 (IL-1) і рецептора інтерлейкіну-1 підтипу I, а також зменшував пов'язаний з ними реактивний гліоз у гіпокампі та грушоподібній корі щурів з епілепсією [35].

#### Антиіктогенний ефект

Леветирацетам – унікальний ПНП, який поєднує декілька механізмів дії. Він відрізняється від класичних ПНП (вальпроєвої кислоти, фенобарбіталу, бензодіазепінів), оскільки не має спорідненості з такими класичними шляхами їхньої дії, як модуляція натрієвих каналів, низькопотенціальних кальцієвих каналів (T-типу) і пряме посилення ГАМК-трансмисії [3, 36]. Вибіркова дія леветирацетаму, спрямована на захист від судом у хронічних моделях епілепсії, також відрізняє його від інших ПНП, які діють як на нормальних, так і на епілептичних тварин. Ця селективність леветирацетаму пов'язана з іншими механізмами дії, які зумовлюють інгібування

Продовження на стор. 22.

## Приборкай енергію ХВИЛІ

# ЛЕВІЦИТАМ

## ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

- Доведена ефективність при фокальних та генералізованих типах епілептичних нападів <sup>1,2</sup>
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії <sup>3-5</sup>
- Левіцитам (розчин оральний) – вироблено в Європі (Bluepharma, Португалія)

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ. Діюча речовина: Леветирacetам. Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. Фармакотерапевтична група: Протиепілептичні засоби. Леветирacetам. Фармакологічні властивості: Леветирacetам впливає на внутрішньоклітинний рівень Ca<sup>2+</sup> шляхом часткового пригнічення току через Ca<sup>2+</sup>-канали N-типу і зниження вивільнення Ca<sup>2+</sup> з інтраклеточних депо, частково нівелює пригнічення ГАМК-1 гліцину-регульованого току, зумовлене дією цинку і β-карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками в тканинах мозку, місцях зв'язування з білком синаптичного везикулу 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. Показання: Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію, міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідиопатичну генералізовану епілепсію. Протиіктогенна. Підвищує чутливість до леветирacetаму або інших протисудомних препаратів, а також до будь-яких компонентів препарату. Побічні реакції: Сонливість, головний біль, запаморочення, латерія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, втрата ваги, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдімінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, нозодорніти, кошель, шкірна висипка, острівні/стомахові тощі. Категорія відпуску: За рецептом. Р.П. МОЗ України, Таблетки: Н/УА/11396/01/01, Н/УА/11396/01/02, Наклад МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: Н/УА/11396/02/01, Наклад МОЗ України від 16.03.2016 №197. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williamson K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan; 4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb; 46(2):324-6. 4. Tonekaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J., et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun; 20(12):2689-94.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



Л.Б. Мар'єнко, д.м.н., професорка кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, керівниця Львівського обласного протиепілептичного центру

## Механізми та клінічні ефекти леветирацетаму: від молекул до систем

Продовження. Початок на стор. 20.

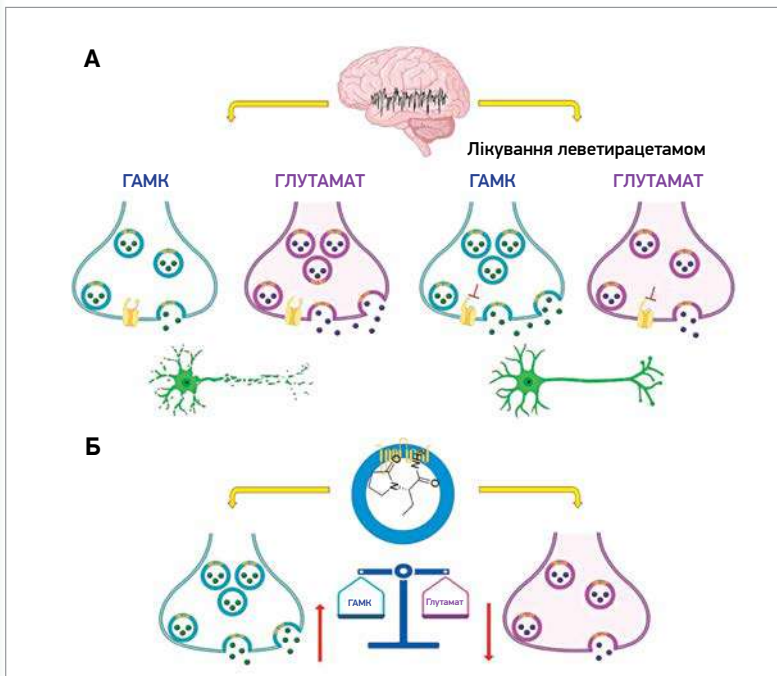


Рис. 2. Антиіктогенний і нейропротекторний ефекти леветирацетаму

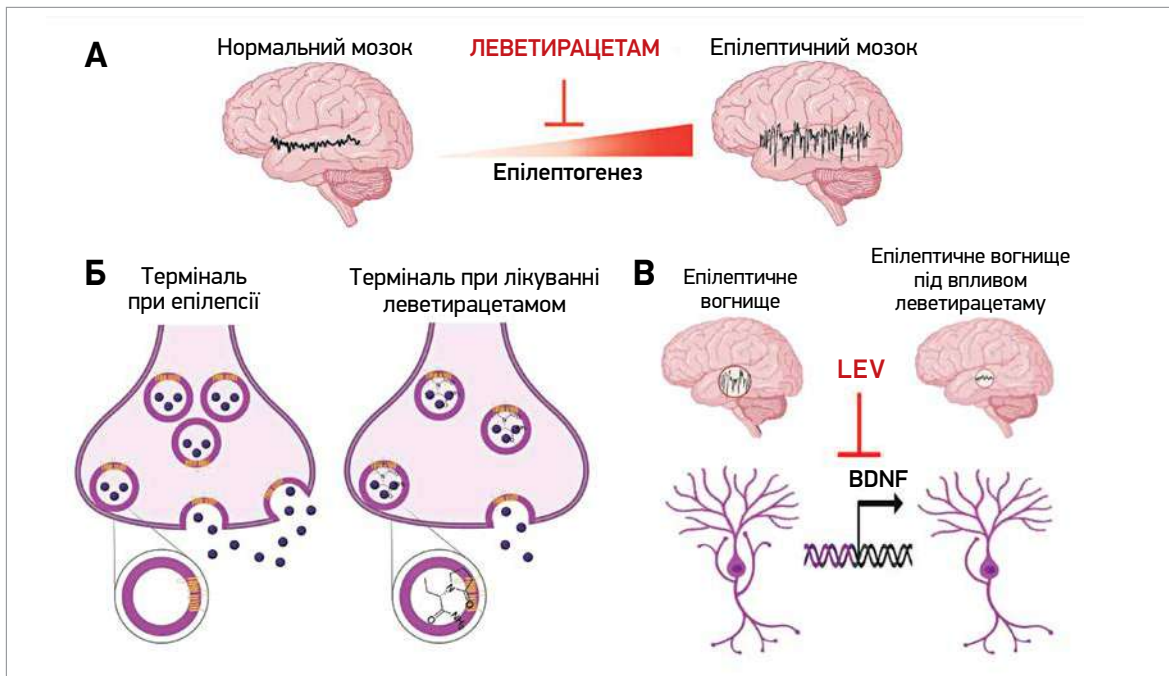


Рис. 3. Механізми антиепілептогенної активності леветирацетаму

залпових імпульсів без перешкод для нормальної збудливості нейронів, що і запобігає переходу від міжнападової активності до іктальної. Отже, припускають, що леветирацетам переважно діє на нейрони, які демонструють аномальні моделі активності. Це, ймовірно, пояснює відсутність протисудомної дії проти гострих нападів [36] порівняно з його сильною протисудомною дією в хронічних моделях, а також унікальну переносимість і безпеку [37].

Антиіктогенний ефект леветирацетаму – інтегральний наслідок його взаємодії з різними мішенями, що спричиняє зниження збудливості в епілептичному колі (рис. 2а). Докази свідчать про те, що SV2A відіграє вирішальну роль [3]. У терміналі нейрона, задіяного в епілептичному колі, зв'язування леветирацетаму із SV2A може зумовити збільшення або зменшення вивільнення нейромедіаторів. ГАМК і глутамат є основними нейромедіаторами, відповідальними за підтримку балансу між гальмуванням і збудженням у ЦНС відповідно. За епілепсії виникає дисбаланс між цими системами, що спричиняє підвищену збудливість і загибель нейронів. Леветирацетам модулює обидві системи нейромедіаторів шляхом зв'язування із SV2A, що може зумовити збільшення вивільнення ГАМК або зменшення вивільнення глутамату. Незалежно від того, чи леветирацетам збільшує вивільнення ГАМК або зменшує вивільнення глутамату, кінцевими ефектами є зниження збудливості, пригнічення нападів і запобігання смерті нейронів завдяки відновленню балансу між збудливою та гальмівною системами [3] (рис. 2б).

### Антиепілептогенний ефект

Леветирацетам – один із небагатьох ПНП, здатних сповільнювати чи пригнічувати генерацію нових епілептичних нейронних ланцюгів (рис. 3а). Потенційний антиепілептогенний і хворобомодифікуючий ефекти леветирацетаму підтверджено на моделях кіндлінгу та генетичної епілепсії [3]. Механізм, через який це відбувається, повністю не з'ясований, але, очевидно, пов'язаний з пригніченням надмірної синаптичної передачі. Зв'язування леветирацетаму із SV2A модулює ефекти SV2A, зменшуючи гіперзбудливість і стримуючи в такий спосіб епілептогенез (рис. 3б). Крім того, леветирацетам може інгібувати утворення епілептичних вогнищ пригніченням синтезу BDNF, отже, надмірне (мохоподібне) проростання нейронних відростків [3] (рис. 3в).

Наразі леветирацетам не має клінічного показання для профілактичного лікування епілепсії, але деякі дослідження надали обнадійливі дані. В ретроспективному спостереженні пацієнтів, які приймали леветирацетам або фенітоїн протягом 1 року після супратенторіальної краніотомії, лікування леветирацетамом продемонструвало деяке зниження частоти нападів і менше ранніх побічних реакцій, ніж у групі фенітоїну [38]. Проспективне рандомізоване дослідження також виявило зниження

частоти нападів за профілактичного застосування леветирацетаму в дозі 500 мг кожні 12 год до 7-го дня післяопераційного періоду [39]. Пацієнтам із черепно-мозковою травмою призначали леветирацетам у дозі 55 мг/кг щодня протягом 30 днів (із 8-го дня після травми). Через 2 роки в 5 із 46 пацієнтів групи леветирацетаму (10,9%) і у 8 із 40 хворих контрольної групи (20,0%) розвинулася посттравматична епілепсія, тобто леветирацетам знижував відносний ризик епілепсії на 53%, хоча різниці не досягла статистичної значущості [40].

### Нейропротекція і протизапальний ефект

На додаток до непрямого нейропротекторного ефекту леветирацетаму через його вищезазначені антиіктогенні й антиепілептогенні механізми деякі експерименти демонструють прямий нейропротекторний вплив при різних патологічних станах мозку, наприклад за ішемії, пов'язаної з посттравматичною епілепсією. Попереднє введення леветирацетаму щурам, ураженим каїновою кислотою, зумовило значне зниження загибелі нейронів зони CA1 гіпокампа; це було частково опосередковано інгібуванням перекисного окислення ліпідів [41]. Крім того, в нещодавньому дослідженні виявлено, що лікування леветирацетамом протягом 14 днів сприяло ангиогенезу та функціональному відновленню на моделі церебральної ішемії у щурів. Ці ефекти, ймовірно, опосередковані протизапальною та антиапоптозною дією на додаток до індукції експресії білка теплового шоку 70 (HSP70), фактора росту судин VEGF і фактора 1, індукованого гіпоксией (HIF-1) [42]. На моделях травми голови та крововилив у субарахноїдальний простір використання леветирацетаму в мишей протягом 3 днів продемонструвало покращення вестибулярних і моторних функцій, а також зменшення гістологічних ознак ушкодження нейронів [43].

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Contreras-Garcia I.J. et al. *Levetiracetam Mechanisms of Action: From Molecules to Systems*. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Apr; 15(4): 475.

### ДОВІДКА «ЗУ»

Завод Асіно в Україні – «Фарма Старт» - сертифікований відповідно до стандартів належної виробничої практики GMP. До його продуктової лінійки входять препарати Левіцитам 250 і Левіцитам 500 (містять 250 або 500 мг леветирацетаму відповідно). Схвалені в Україні показання відповідають європейським. Левіцитам показаний у режимі монотерапії (препарат першого вибору) при лікуванні вогнищевих нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком >16 років, у яких уперше діагностовано епілепсію.

Також Левіцитам показаний як додаткова терапія при лікуванні:

- фокальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком >6 років, хворих на епілепсію;
- міоклонічних судом у дорослих і дітей віком >12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;
- первинно генералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і дітей віком >12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.



# Останні тенденції сучасної епілептіології — повернення на межу неврології та психіатрії?

**Щороку в світі вперше діагностують епілепсію в ≈2,4 млн людей. В Україні зафіксовано ≈100 000 людей із цієї хворобою. Хоча, за оцінками фахівців, цифра є заниженою, оскільки багато випадків досі не діагностовано. На VIII щорічній науково-практичній конференції з актуальною темою щодо проблем епілепсії виступив лікар-невролог, психіатр, доктор медичних наук, професор Андрій Євгенійович Дубенко. Доповідач висвітлив питання епілептичних нападів, нових міжнародних критеріїв визначення цього стану та наголосив на невирішених питаннях.**

## Загальні тенденції

Ще з радянських часів епілепсію розглядали як неврологічне захворювання; її лікуванням займалися невропатологи. У 2011 році в пацієнтів з епілепсією почали відзначати тяжкі депресії. У 2013 році зафіксовано, що 40% пацієнтів, які мають епілепсію, страждають на психогенні неепілептичні напади. У 2023 році на конгресі в Дубліні почали розглядати інші процеси на тлі епілепсії; поширеними стали тривожні розлади, когнітивні порушення, психологічні та психіатричні аспекти вперше діагностованої епілепсії, а також стрес.

У наші дні епілепсія – це досить поширене захворювання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в світі ≈50 млн осіб страждають на епілепсію. За оцінками фахівців, частка населення з активною формою епілепсії (тобто з регулярними нападами чи потребою в лікуванні) наразі становить 4-10 випадків на 1000 осіб. Однак результати деяких досліджень у країнах із низьким і середнім рівнями доходу свідчать, що ця частка може бути значно вищою – від 7 до 14 випадків на 1000 осіб. У різних країнах показник поширеності епілепсії коливається від 0,65 до 30-40 випадків на 1000 населення. Суттєві недоліки в наданні медичної допомоги хворим на цю патологію обумовлені різними причинами виникнення і розвитку епілепсії, високою частотою її стертих, безсудомних, атипичних форм, коморбідністю, труднощами диференційної діагностики, необхідністю надання медичної допомоги різними спеціалістами, відсутністю чітких епідеміологічних характеристик; саме тому в світі >75% хворих не отримують своєчасної допомоги й адекватного лікування. За 13-річний період показник поширеності епілепсії збільшився з 235,1 до 246,4 випадку на 100 тис. населення, а показник захворюваності за цей час зменшився з 18,7 до 16,3. Наголошується про значні (в 3-4 рази) коливання цих показників у різних регіонах країни. Особи працездатного віку склали 63,6% зареєстрованих хворих.

Майже 80% випадків хвороби реєструються в країнах, які розвиваються. Частота нападів має тісний зв'язок із віком людини; в осіб літнього віку епілептичні напади спостерігаються частіше. В індустріально розвинутих країнах дебют хвороби найчастіше відзначається в немовлят та осіб літнього віку; в країнах, які розвиваються, – в дітей молодшого шкільного віку й підлітків, що пояснюється відмінностями в частоті реєстрації причинних факторів. Спонтанний епілептичний напад виникає у 5-10% людей віком <80 років; імовірність появи другого нападу коливається від 40 до 50%. У багатьох країнах хворі на епілепсію не здатні керувати транспортними засобами, але більшість з них можуть отримати водійські права за умови тривалої ремісії.

Міжнародною протиепілептичною лігою розроблено рекомендації щодо лікування депресії у дорослих та дітей з епілепсією, мінімальні діагностичні критерії, які стосуються психогенних неепілептичних нападів. Окрім того, рекомендації щодо психогенних неепілептичних нападів у дітей вже на етапі завершення. Необхідно зауважити, що хворі на епілепсію в рази частіше страждають на депресію, ніж звичайні хворі з популяції. У разі виявлення в пацієнта легкої депресії його має спостерігати лікар, наприклад лікар загальної практики – сімейної медицини чи невролог тощо. Депресію середньої та тяжкої складності лікують ці самі фахівці, однак залучається допомога психіатра. Особливо це стосується тяжкої депресії та резистентного до лікування стану.

## Основні положення

Психотерапія – перша лінія лікування легких депресивних епізодів; якщо ухвалено рішення про медикаментозне лікування, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є препаратами першої лінії. СІЗЗС не зумовлюють почастішання нападів у пацієнтів з епілепсією. Під час обрання між початком лікування антидепресантами чи психотерапією слід збалансувати потенційні ризики з перевагами лікування антидепресантами.

На початку лікування рекомендується врахувати анамнез пацієнта, включаючи фактори ризику суїцидальної поведінки, а також ретельно спостерігати за хворим і режимом прийому антидепресантів протягом перших тижнів терапії. Якщо пацієнт має суїцидальні думки чи наміри, його слід скерувати до психіатра для термінового огляду. Хворих із психотичною депресією слід завжди скерувати до психіатра для термінового огляду, а на початку лікування рекомендується поєднувати антидепресант з антипсихотичним препаратом.

Якщо призначають антидепресанти, які є інгібіторами ізоферментів цитохрому P450, пацієнтам, котрі приймають інші лікарські засоби, що метаболізуються тими самими ізоферментами, слід

враховувати можливість взаємодії та коригування дози відповідно до клінічної відповіді (можливо, під контролем концентрації в плазмі).

У пацієнтів, які не відповідають на лікування СІЗЗС, рекомендованим є перехід на венлафаксин. За неефективності монотерапії рекомендується додавати літій до поточного лікування антидепресантами. Підсилення ефективності антидепресантів кветіаліном або арипіпразолом – альтернатива підсилення ефективності літієм (рекомендовано, якщо монотерапія не дає результатів). Необхідно продовжувати лікування антидепресантами протягом щонайменше 6 міс після досягнення ремісії від початку епізоду. Лікування варто продовжити, коли залишаються симптоми депресії (до повного їх усунення).

Останнім часом вивчається парадигма, що пацієнт, який приймає протиепілептичні ліки, має вищий ризик самогубства. Хворий, котрий страждає на епілепсію, в будь-якому разі має високий ризик скоєння самогубства. Пацієнти з епілепсією мають високий ризик розвитку депресивних розладів, а люди з первинними депресивними розладами – підвищений ризик розвитку епілепсії. Крім того, історія депресивних розладів протягом життя пов'язана зі слабкою реакцією епілептичного розладу на фармакотерапію та хірургічне лікування епілепсії.

Основні нейробиологічні патогенні механізми депресивних розладів, які потенційно здатні сприяти епілептогенному процесу чи корковій гіперзбудливості в експериментальних дослідженнях на тваринах, включають:

- гіперактивну гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь;
- структурно-функціональні аномалії кіркових структур;
- підвищення глутаматергічної та зниження ГАМК-ергічної / серотонінергічної активності;
- імунологічні аномалії.

Цим пояснюють двоспрямований зв'язок між депресивними розладами та епілепсією.

## Психогенний неепілептичний напад (ПНЕН)

ПНЕН визнано одним з основних і найважливіших психіатричних аспектів епілепсії. Необхідно звернути увагу на особливості діагностики цього стану. Наприклад, при можливому ПНЕН – опис пацієнтом або неекваліфікованим свідком, нормальна інтеріктальна електроенцефалограма (ЕЕГ). Імовірний ПНЕН включає анамнез, клінічну картину (за описом родичів), оцінку клініцистів відеозаписів події або особистого спостереження, нормальну інтеріктальну ЕЕГ. Звіти пацієнтів і свідків можуть не відповідати фактичній семіології (клінічній картині) пароксизмальних подій, що спостерігаються. Клінічно встановлений ПНЕН включає анамнез, клінічну картину, клінічне спостереження + рутинний амбулаторний запис ЕЕГ іктальних подій, що діагностуються без відео. Зазвичай амбулаторна рутинна ЕЕГ без відеозапису є набагато доступнішою і застосовується в рутинній практиці. Документовані ПНЕН включають анамнез, клінічну картину, запис відео ЕЕГ іктальних подій, що діагностуються. Як доповнення до встановлених клінічних даних відео ЕЕГ, реєстрація іктальних подій, що діагностуються, забезпечує найнадійніший діагноз ПНЕН.

## ПНЕН – клінічна діагностика

Що стосується семіологічних відмінностей, то при пароксизмах ПНЕН судоми зазвичай є асиметричними й асинхронними, а також нестереотипними; вони різноманітні, пацієнти можуть реагувати на втручання спостерігача. Збережена усвідомленість та обізнаність під час подій (особливо із двобічними рухами кінцівок) мають спричиняти появу підозри на розвиток ПНЕН. Тазові поштовхи спостерігалися частіше в ПНЕН, однак це може відзначатися і за генералізованих тоніко-клонічних нападів. Рухи голови та тіла в боки разом із закриттям очей і рота здебільшого асоціюються із ПНЕН, а не з епілептичними нападами. Нетримання сечі, травмування язика чи щік не є значимо корисними для диференціації ПНЕН від епілептичних нападів. Епілептичні напади зазвичай тривають <3 хв. Постіктальний стан пацієнтів із ПНЕН зазвичай супроводжується вкрай швидким відновленням усвідомленості, можливістю оперативного та повністю згадати іктальну подію, відсутністю астенії, головного болю. Епізоди ПНЕН частіше супроводжуються частим неглибоким диханням, яке швидко нормалізується, тоді як епілептичні напади – тривалим жорстким, гучним, глибоким диханням.

Чверть людей з епілепсією мають ту чи іншу форму тривожного розладу, однак тривога недостатньо діагностується та не лікується. Більше уваги часто приділяється депресії, можливо, через



А.Є. Дубенко

ризик самогубства. Тривожні розлади також можуть підвищити ризик самогубства. Тривога в людей з епілепсією сильніше впливає на якість життя, ніж депресія чи частота нападів. Серед людей із нещодавно діагностованою епілепсією в тих, хто виявив позитивний результат (як на тривогу, так і на депресію), ризик повторних нападів був у 7 разів вищим, незважаючи на лікування, порівняно з тими, хто не мав цих розладів. Опитування 2021 року, проведене Міжнародною протиепілептичною лігою, показало, що лише 40% лікарів перевіряли пацієнтів на наявність тривоги під час кожного візиту, 1% пацієнтів ніколи не проходив обстеження щодо тривоги, а 31% його проходив, якщо пацієнт або член сім'ї спонтанно згадував про тривогу під час візиту.

## Інструменти скринінгу тривоги в дорослих з епілепсією

Для діагностики тривоги в осіб з епілепсією використовують структуровані, напівструктуровані інтерв'ю, а також опитувальники, валідовані при епілепсії. Велике значення має диференційна діагностика панічного розладу та фокального нападу зі страхом (табл.).

	Панічний розлад (інтеріктальний)	Фокальний напад зі страхом (іктальний)
Тривалість події	>5 хв	1-2 хв
Початок події	поступовий початок наростання симптоматичності протягом 10 хв	раптовий початок і припинення
Наявність стереотипії	можлива зміна клінічної картини	дуже стереотипні
Свідомість під час події	зазвичай збережена	може порушуватися до розвитку неусвідомленого нападу
Сплутаність свідомості після події	дуже рідкісна	можлива навіть до неусвідомленого нападу
Передуюча тривога	характерна	не характерна
Тригер	можливий, але не обов'язковий	не характерно
Вік початку	20-30 років	будь-який

## Стрес та епілепсія

Думка про те, що стрес може бути тригером лише психогенних пароксизмів, є вкрай дискусійною. Пацієнти вважають стрес найпоширенішим фактором, що провокує напади за епілепсії. Наявні експериментальні роботи стосовно того, що стрес у ранньому житті підвищує схильність до епілептичних нападів у мишей. Індивідуальна стрес-реактивність пацієнта – один із факторів, що визначає розвиток епілепсії та супутніх психічних розладів. На жаль, вплив стресу на епілептогенез і клінічний перебіг епілепсії вивчений вкрай обмежено і потребує подальших досліджень.

Анксиолітичне лікування часто сприймається клініцистами як безпечне та легке. Однак існує багато різних препаратів із різноманітними механізмами дії та особливостями. В контексті епілепсії це ще важливіше, оскільки основна мішень для більшості таких ліків є такою ж, як і для протисудомних препаратів. Для розробки індивідуальних стратегій лікування тривожних розладів у цій специфічній підгрупі хворих терміново необхідні контрольовані дослідження (як у дітей, так і в дорослих з епілепсією).

## Висновки

Отже, 70-80% людей із хронічною епілепсією відчувають психічні труднощі. Багатофакторний механізм визначається структурними ураженнями, активною епілепсією, лікуванням та індивідуальними резервними можливостями. Наявні сумніви в орієнтованому на епілепсію погляді, згідно з яким активна епілепсія з поточними нападами є причиною психічних і поведінкових проблем. Залишаються невирішеними такі моменти: коморбідність визначає наслідки епілепсії, а також часто передують виникненню епілепсії, однак постає питання, чи це дійсно коморбідність, а не одна і та сама патологія. Дуже часто саме психіатричні коморбідності зумовлюють зниження якості життя пацієнтів з епілепсією. Психіатричних коморбідностей епілепсії дуже багато, всі вони пов'язані між собою.

Підготувала Ольга Забродська



# Нейротропні вітаміни В і периферична нейропатія: сучасні докази

Периферична нейропатія (ПН) є досить поширеним станом за багатьох патологій, що значно погіршує якість життя пацієнтів і чинить навантаження на систему охорони здоров'я. Ця стаття має на меті надати рекомендації щодо вчасної діагностики ПН і запропонувати оптимальні підходи до лікування, зокрема використання нейротропних вітамінів групи В.

ПН – поліетіологічна патологія з ураженням усього або окремих частин нейронів периферичної нервової системи (аксону, мієлінової оболонки, тіла тощо). ПН поділяють: за етіологією – на генетичну, метаболічну, аутоімунну (Hammi et al., 2022); за кількістю залучених нейронів – на моно-, мульти- або полінейропатію; за типом ушкодження – на аксональну, демієлінізувальну, змішану; за видом порушення функцій – на сенсорну, вегетативну та рухову (Callaghan et al., 2015).

Показник поширеності ПН варіює залежно від етіології, особливостей країни та методології дослідження й може сягати до 30,9% (Hanewinkel et al., 2016). На ПН частіше хворіють жінки, частота збільшується з віком. Найпоширеніша причина ПН – цукровий діабет (ЦД) 2 типу, наступними є зловживання алкоголем і дефіцит вітамінів групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>) та Е (Hammi et al., 2022).

Стосовно ПН, яка виникає на тлі дефіциту вітамінів групи В, низка досліджень указують на значне її поширення. Наприклад, серед хворих на атрофічний гастрит (n=75) було виявлено, що у 28% пацієнтів спостерігався дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> (Martínez Marín et al., 2010). У нещодавньому дослідженні було встановлено, що в пацієнтів із ЦД 2 типу також спостерігався дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, що може бути пов'язано із застосуванням метформіну (De Espronceda Ezquerro et al., 2018). Хворі, які зловживають алкоголем, мають високий ризик розвитку ПН, із поширеністю близько 46% (Julian et al., 2019), що пов'язано з дефіцитом тіаміну, окислювальним стресом, запаленням і метаболічними порушеннями (Chopra et al., 2012).

## Діагностика ПН

Діагноз ПН встановлюється на підставі анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних і клінічних нейрофізіологічних тестів (Castelli et al., 2020). Пацієнти з ПН зазвичай звертаються з неспецифічними симптомами (зміни чутливості, слабкість у кінцівках, м'язові судоми, парестезії, гіпестезії, біль), а також із вегетативними розладами (ортостатична гіпотензія, запор, уповільнене випорожнення шлунка, розлади контролю сфінктера, еректильна дисфункція та ін.) (Hammi et al., 2022). Перелічені клінічні симптоми потрібно диференціювати з мієлопатією, радикулопатією, міопатією тощо. Лабораторні дослідження включають: загальний аналіз крові, метаболічну й тиреоїдну панель, визначення рівнів кальцію, магнію, вітамінів В, фолатів, 25-гідроксивітаміну D, електрофорез білків (Ziegler, 2022). У разі ПН унаслідок дефіциту вітамінів групи В потрібно визначити концентрацію в крові вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, метаболітів метилмалонової кислоти та гомоцистеїну (Rutkove, 2023). Нормальні сироваткові рівні вітамінів, а також їхню фізіологічну роль в організмі відображено в таблиці.

## Нейропатія, пов'язана з дефіцитом вітамінів (дефіцитна нейропатія)

Як було зазначено вище, однією з причин ПН є дефіцит нейротропних вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub> (Calderon-Ospina et al., 2022). Вони чинять нейропротекторний і нейрорегенеративний ефекти, тому їх доцільно призначати для профілактики та лікування ПН, навіть якщо немає чітких доказів їх дефіциту (Rahman et al., 2019).

## Нейропатія, спричинена дефіцитом тіаміну (вітаміну В<sub>1</sub>)

Дефіцит вітаміну В<sub>1</sub> може спостерігатися у хворих після бариатричної хірургії, при недоїданні, алкоголізмі, тривалому застосуванні діуретиків, парентеральному харчуванні, різкому переході на сувору веганську діету (DynaMed, 2023). Також може бути результатом гострих станів, як-от блювота чи діарея. Клінічні прояви включають синдром Верніке – Корсакова. Тіамінова ПН, також відома як хвороба бері-бері, маніфестує раптово сенсорними та моторними симптомами. Пацієнт скаржиться на втому, дратівливість, м'язові судоми, прогресивну втрату чутливості в кінцівках, пекучий біль, парестезії та слабкість у стопах, згодом може з'явитися слабкість обличчя та язика внаслідок залучення зворотного гортаного нерва (Finnerup et al., 2005).

Таблиця. Фізіологічна роль нейротропних вітамінів групи В для нервової системи (Calderon-Ospina C.A. et al., 2023)

Вітамін	Норма в сироватці крові	Рекомендована добова доза для дорослих	У яких біохімічних процесах бере участь	Роль у нервовій системі	Клінічні наслідки
Тіамін (В <sub>1</sub> )	2,5-7,5 мкг/дл	1,2 мг/добу. Джерела: цільнозернові продукти, збагачені продукти, макарони, рис, м'ясо, риба, насіння та горіхи, бобові (чорні й соєві боби)	Гліколіз; пентозофосфатний шлях; цикл Кребса; кофермент пірватдегідрогенази, транскетолази, α-кетоглутаратдегідрогенази	Живлення нервових клітин; синтез нуклеїнових кислот, нейромедіаторів, мієліну	Прогресивна моторна нейропатія, параліч черепних нервів, авітаміноз бері-бері, симетрична сенсорна полінейропатія, алкогольна нейропатія
Піридоксин (В <sub>6</sub> )	5-50 мкг/л	1,3 мг/добу. Джерела: м'ясо птиці, риба, субпродукти, картопля й інші крохмалисті овочі, а також нецитрусові фрукти	Метаболізм одноуглецевих ділянок і гомоцистеїну; синтез дофаміну та серотоніну; кофермент серингідроксиметилтрансферази, цистатіонін-β-синтази/ліази, декарбоксилази ароматичної L-амінокислоти	Метаболізм амінокислот, нейромедіаторів і ДНК/РНК	Нейропатія за рахунок медикаментозної взаємодії, що спричиняє зниження рівня В <sub>6</sub> або його біодоступності; нейропатія на тлі надлишку вітаміну В <sub>6</sub>
Кобаламін (В <sub>12</sub> )	200-900 пг/мл	2,4 мкг/добу. Джерела: риба, м'ясо (яловичина, птиця), яйця, молоко, молюски, печінка, деякі крупи, дріжджі харчові	Метаболізм гомоцистеїну; шлях метилмалонілового коферменту А; кофермент метіонінсинтази, метилмалонілкоензим-А-мутази	Метаболізм жирних кислот, амінокислот, мієліну, ДНК/РНК, нейромедіаторів	МікрОВОЛОКОННА нейропатія; діабетична нейропатія, пов'язана зі вживанням метформіну; симетрична сенсомоторна нейропатія з аксональною дегенерацією

## Нейропатія, спричинена дефіцитом або надлишком піридоксину (вітаміну В<sub>6</sub>)

Дефіцит вітаміну В<sub>6</sub> є нетиповим і зазвичай виникає в пацієнтів, які приймають ізоніазид, може бути наслідком хронічного недоїдання, алкоголізму, ожиріння, вагітності, прееклампсії, еклампсії, мальабсорбції, бариатричної хірургії або супроводжувати синдром подразненого кишечника, целиакию (Ghavanini et al., 2014). Піридоксина дефіцитна ПН зазвичай проявляється як дистальна сенсорна нейропатія (Hadtstein et al., 2021). Передозування піридоксину також може спричинити ПН, яка проявляється сенсорними, вегетативними або моторними симптомами. Для розвитку токсичної піридоксинової ПН дози вітаміну В<sub>6</sub> мають перевищувати 500 мг/день протягом понад 6 міс. Інші дані демонструють, що при застосуванні мегадоз вище 2000 мг/добу прояви ПН можуть виникати вже менш ніж за 2 міс (Vroljik et al., 2017). Верхні межі споживання вітаміну В<sub>6</sub> встановлено на рівні 25-100 мг/добу (EFSA, 2018), проте відомо про окремі випадки розвитку нейропатії на низьких дозах в осіб із певною генетичною чутливістю.

## Нейропатія, спричинена дефіцитом кобаламіну (вітаміну В<sub>12</sub>)

При нестачі вітаміну В<sub>12</sub> відбувається підгостра демієлінізація задніх і бічних стовпів спинного мозку (Kumar, 2014), що проявляється спектром симптомів: гостре ураження верхніх і нижніх кінцівок, зміни пропріоцепції, вібращія, підвищення м'язового тону, патологічні рефлекси, як-от ознака Гофмана в пальцях стоп і підштових розгиначах (Hammond et al., 2013). У тяжких випадках можуть розвиватися атаксія, психоз і тяжка депресія (Hunt et al., 2014). При ЦД 2 типу важливо враховувати ймовірність дефіциту кобаламіну на тлі прийому метформіну, оскільки є свідчення про те, що в 30% пацієнтів розвивається дефіцит В<sub>12</sub> (Bell, 2022), адже метформін пригнічує всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> (Vauman et al., 2000). Дефіцит кобаламіну виникає при веганстві, атрофічному гастриті, хворобі Крона, целиації, застосуванні інгібіторів протонної помпи, метформіну, після бариатричної хірургії та ін. (Stein et al., 2021; Pavlov et al., 2019).

## Застосування вітамінів групи В за дефіцитної ПН

У разі тіамінової дефіцитної ПН рекомендовано початкову дозу вітаміну В<sub>1</sub> 100 мг внутрішньом'язово (в/м) чи внутрішньовенно (в/в), потім 100 мг/добу до покращення симптомів (Hammond et al., 2013). За наявності супутнього

синдрому Верніке – Корсакова лікування рекомендовано починати з 200 мг тіаміну в/в 3 р/добу (Galvin et al., 2010), в окремих випадках – 500 мг в/в 3 р/добу (Wiley et al., 2022; Thomson et al., 2002), надалі продовжити прийом перорально в дозі 50-150 мг/добу (Hammond et al., 2013). У разі авітамінозу бері-бері потрібно починати з 20-30 мг/добу до покращення стану (Stroh et al., 2014). Важливо зазначити, що відновлення буде поступовим і може займати до 6 міс, деякі симптоми можуть зберігатися тривалий час.

Корекцію дефіциту вітаміну В<sub>6</sub> рекомендовано починати з дози 50-150 мг/добу перорально (Kumar, 2007). Подібна схема використовується для пацієнтів із дефіцитом вітаміну В<sub>6</sub> на тлі застосування ізоніазиду, циклосерину, пеніциламіну, леводопи, на діалізі (Staff et al., 2014). У низці випадків повідомляється про ефективність піридоксину при застосуванні його в низьких дозах – 6 мг (Ghavanini et al., 2014). Важливо підкреслити, що надлишок піридоксину також може спричинити ПН, тому корекцію його дефіциту потрібно проводити обережно. При передозуванні вітаміну В<sub>6</sub> його прийом слід негайно припинити (Gwathmey et al., 2014).

При дефіциті вітаміну В<sub>12</sub> застосовується схема в/м або підшкірного введення ціанокобаламіну в дозі 1000-2000 мкг/добу протягом 7 днів, по тому в тій самій дозі через день іще 2-3 тиж, далі місячна підтримувальна доза – 1000 мкг. Інший спосіб застосування: 1000 мкг в/м 5-7 днів із наступним в/м уведенням у дозі 1000 мкг щомісяця до покращення стану, що зазвичай досягається через 6 міс лікування (Hammond et al., 2013). Пероральний прийом ціанокобаламіну в дозі 5 мг протягом 3 міс продемонстрував таку саму ефективність, як і парентеральне введення (Andres et al., 2009). У пацієнтів із групи ризику (тяжкий перебіг, люди похилого віку, госпіталізовані або хворі на діабет) можна застосовувати вищі дози ціанокобаламіну (10-25 мг 1-2 р/тиж 3 тиж) або бустерну дозу (Hammond et al., 2013).

Доведено ефективність вітамінів групи В при лікуванні нейропатичного болю, спричиненого ПН різної етіології, навіть коли дефіцит не був продемонстрований. Ці висновки мають біологічну правдоподібність, зважаючи на їхній вплив на метаболізм нейромедіаторів у нервових клітинах як антиоксидантних факторів, участь у збереженні мієлінової оболонки та регенерації пошкоджених нервових волокон (Baltrusch, 2021).

У пацієнтів із дефіцитною ПН було задокументовано, що введення вітамінів групи В, як у комбінації, так і окремо, ефективно покращує прояви хвороби (біль і парестезії) (Hakim et al., 2018) і деякі вегетативні симптоми



(Paez-Hurtado et al., 2023). При постгерпетичній невралгії застосування вітаміну  $B_{12}$  демонструє зменшення частоти прийому анальгетиків і поліпшення якості життя пацієнтів (Wang et al., 2018). Окрім того, метилкобаламін (форма вітаміну  $B_{12}$ ) показав симптоматичну ефективність (зниження артеріального тиску й інтенсивності болю) в пацієнтів із невралгією трійчастого та язикового нерва (Zhang et al., 2013). Комбіноване застосування тіаміну, піридоксину й ціанокобаламіну має додаткову безпечну дію при змішаному болю, зокрема в попереку, та проблемах опорно-рухового апарату з ноцицептивним, нейропатичним і ноципластичним компонентами, як-от фіброміалгія (Calderon-Ospina et al., 2020).

У нещодавньому метааналізі було доведено, що дефіцит вітаміну  $B_{12}$  із задокументованим низьким плазмовим рівнем і підвищеним рівнем гомоцистеїну та метилмалонової кислоти пов'язані з розвитком ПН незалежно від її етіології (Stein et al., 2021). За даними тих самих авторів, існує припущення, що ізольоване використання вітаміну  $B_{12}$  не покращить симптоми, а добавки вітаміну  $B_6$  пов'язані з покращенням симптомів ПН. Тому цілком імовірно, що користь вітамінів групи В пояснюється синергетичними та комплементарними механізмами поєднання вітамінів у пацієнтів із ПН.

### Комбіноване застосування вітамінів групи В за ПН

Принцип фармакологічного синергізму стверджує, що комплексна дія двох і більше лікарських засобів буде вищою, ніж сума ефектів кожного окремого інгредієнта. Тому цілком зрозуміло, що комбіноване використання нейротропних вітамінів як допоміжної терапії деяких неврологічних та інших станів, які мають множинні терапевтичні мішені, показало свою ефективність (Nakim et al., 2018). Терапевтичному ефекту від застосування вітамінів групи В на периферичну нервову систему сприяють особливості кожного вітаміну як основного й доповнювального механізмів дії.

Наприклад, в експериментальному дослідженні при ПН комбіноване введення вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$  продемонструвало позитивні результати – зменшення алодинії та гіпералгезії, а також покращення швидкості руху (Jolivald et al., 2009). На доклінічних експериментальних моделях ПН спостерігалася нейропротекторна ефективність у разі комбінації вітамінів групи В разом з  $\alpha$ -тіоктовою кислотою (Rotaru et al., 2020), а також за поєднаного застосування вітамінів  $B_1$  і  $B_6$  як доповнення до застосування габапентиніду у пацієнтів із болісною діабетичною нейропатією (ДН) середнього й тяжкого ступенів (Mimenza et al., 2016; Calderon-Ospina et al., 2022).

У проспективному обсерваційному клінічному дослідженні NENOIN (неінтервенційне дослідження з фіксованою комбінацією вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$  перорально; Nakim et al., 2018) виявлено, що лікування при поєднанні з нейротропними вітамінами в пацієнтів із ПН асоціювалося зі значним покращенням загальної оцінки симптомів (ЗОС) через 14 днів від початку терапії. Крім того, покращення симптомів прогресивно зростало й набуло максимальних значень до 12-го тижня. Лікування вітамінами групи В також було пов'язане зі статистично значущим прогресивним зниженням інтенсивності окремих компонентів ЗОС, як-от ріжучий, пекучий біль, парестезії й оніміння. Така картина спостерігалася й щодо зниження інтенсивності невропатичного болю, оціненого за допомогою візуальної аналогової шкали наприкінці 12-го тижня. Крім того, значно покращилися показники якості між першим і останнім візитом дослідження. Найбільше середнє зниження ЗОС спостерігалася в підгрупі хворих на діабет (66%), потім у підгрупі із синдромом зап'ястного каналу (64,7%) і нейропатії різної етіології (64,3%). Ті самі автори підтвердили, що це лікування також має переваги при лікуванні ПН у різних етіологічних підгрупах (Nakim et al., 2019).

На додаток до використання вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$  у нещодавньому дослідженні було показано терапевтичну ефективність від додавання інших вітамінів, як-от ніацин (вітамін  $B_3$ ) і бенфотіамін (похідне вітаміну  $B_1$ ), а також деяких кофакторів, як-от міоїнозитол, у лікуванні больової ДН (Karaganis et al., 2021; Gasperi et al., 2019). Інші комбінації метилкобаламіну з  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою за ДН є ефективними (Han et al., 2018), а нещодавно суміш супероксиддисмутази (антиоксидант),  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, вітаміну  $B_{12}$  і карнітину при прийомі всередину впродовж щонайменше 12 міс також показала свою ефективність у разі ПН (Didangelos et al., 2020).

Деякі автори пропонують профілактично-превентивне застосування цих вітамінів у хворих на діабет, літніх людей, пацієнтів зі шлунково-кишковими захворюваннями, вегетаріанців і веганів (Roy et al., 2016; Rizzo et al., 2016). У хворих на ЦД, які приймають метформін, особливо важливо контролювати рівень вітаміну  $B_{12}$ , зважаючи на подвійний ризик розвитку ПН (Ankar et al., 2022).

### Безпека й токсичність

До переваг нейротропних вітамінів групи В належить відмінний профіль безпеки порівняно з іншими класами нейромодуляторів через низьку частоту побічних ефектів і токсичність (Calderon-Ospina et al., 2022). Вони також мають низький ризик лікарської взаємодії, тому особливо корисні при тривалому фармакологічному лікуванні.

### Висновки

**Нейротропні вітаміни групи В життєво важливі для функціонування периферичної нервової системи. При комбінованому пероральному або парентеральному застосуванні ( $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$ ) мають синергетичний ефект, полегшують метаболічні процеси, що гарантує функціональну та структурну цілісність периферичної нервової системи. Застосування вітамінів групи В є дієвим і безпечним підходом для лікування ПН різної етіології, зокрема ефективним у терапії дефіцитної нейропатії. Найвні доклінічні та клінічні дані свідчать про ефективність як окремих представників вітамінів групи В, так і їх комбінацій між собою, а також з іншими нейромодуляторами при ПН. Нейротропні вітаміни групи В є доступними, недорогими ліками, які можуть використовуватись як допоміжні засоби в лікуванні нейропатії. Загалом наявні докази заохочують до використання цих вітамінів у пацієнтів із ПН.**

Підготувала Людмила Суржко



### ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні комплексний препарат вітамінів групи В, який застосовують для профілактики та лікування ПН, представлено компанією «Вьорваг Фарма» (Німеччина). Мільгама® – комбінований лікарський засіб, що містить вітаміни  $B_1$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$ . Він стимулює регенерацію нервової тканини, покращує проведення нервового імпульсу та кровопостачання, чинить анальгетичну дію. До складу таблетованого препарату Мільгама® входить 100 мг бенфотіаміну (вітамін  $B_1$ ) і 100 мг піридоксину гідрохлориду (вітамін  $B_6$ ). Мільгама®, розчин для ін'єкцій (ампули 2 мл), містить в 1 мл тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг і ціанокобаламін 500 мкг. Інструкції з дозування препаратів Мільгама® відповідають сучасним рекомендаціям щодо лікування ПН. У разі важкого та гострого болю для досягнення швидкого підвищення рівня вітамінів у крові застосовують препарат Мільгама® для ін'єкцій. Після завершення парентерального введення продовжити лікування можливо таблетованим препаратом, який відпускається без рецепта. Рекомендована доза перорального препарату Мільгама® – 1 таблетка 1 р/добу. В окремих випадках дозу можна підвищити до 1 таблетки 3 р/добу. Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально в кожному випадку. Після максимального періоду лікування (4 тиж) ухвалюється рішення щодо подальшої корекції дози препарату.

**milgamma®**

## МІЛЬГАМА® ІЗ БЕНФОТІАМІНОМ ДОЗВОЛЯЄ ВІДНОВИТИ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ $B_1$ У 5 РАЗІВ ЕФЕКТИВНІШЕ ЗА ТІАМІНУ МОНОНІТРАТ



Пероральний прийом з еквімолярною кількістю тіаміну: 100 мг бенфотіаміну проти 70,2 мг тіаміну мононітрату



- **x5 вища біодоступність ( $AUC_{0-10h}$ )**
- **x7 вища концентрація в плазмі крові**
- **Можна безпечно комбінувати з лікарськими засобами для лікування цукрового діабету**
- **Сприяє відновленню нервової тканини**



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В, у комбінації з вітаміном  $B_6$  та/або вітаміном  $B_{12}$ . Склад. 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** При неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів  $B_1$ ,  $B_6$ . **Противопоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом вітаміну В, протипоказаний при алергічних реакціях. Прийом вітаміну  $B_6$  протипоказаний при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. **Побічні ефекти.** З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок; анафілаксія; кропив'янка. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У край рідких випадках — шоківий стан. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.п. МОЗ України № UA/8049/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

**wörwag**  
PHARMA



## Лікування тривожних станів на первинній ланці медичної допомоги

**Тривожні стани (ТС) являють собою біопсихосоціальні стани, асоційовані з генералізованими або ситуативними відповідями на чинники, котрі сприймаються як загрози. ТС можуть проявлятися у формі фобій або панічних розладів і провокувати психофізіологічну відповідь у формі запаморочення, підвищеної частоти серцевих скорочень і посиленого потовиділення. За відсутності лікування хронічна тривожність може спричинити артеріальну гіпертензію (АГ), серцево-судинні захворювання (ССЗ), деменцію, гострі порушення мозкового кровообігу, цукровий діабет, новоутворення [1, 2]. За даними S.F. Javaid і співавт. (2023), загальносвітова поширеність ТС станом на 2019 р. становила 4,05%. Із 1990 по 2019 р. кількість осіб із ТС у світі зростає з 194,9 до 301,4 млн, що приблизно відповідає показнику 3895 осіб на 100 тис. населення [1].**

Окремим важливим завданням лікарів первинної ланки є лікування ТС в осіб із кардіо- та цереброваскулярними патологічними станами. Показано, що ССЗ підвищують імовірність психоемоційних розладів більш ніж удвічі, й навпаки: тривожність має несприятливий вплив на перебіг АГ, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН), аритмії тощо (рис. 1) [3, 4].

ТС можна вважати модифікованими чинниками ризику розвитку й ускладненого перебігу ССЗ, які також істотно знижують прихильність пацієнтів до лікування, погіршують якість життя, збільшують імовірність інвалідації та витрати на медичну допомогу. Скринінг щодо появи та прогресування ТС доцільно проводити не рідше 2-4 разів на рік, наприклад, за допомогою шкали Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та опитувальника Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7, табл.) [3, 5].

Маркерами ТС для лікарів первинної ланки можуть виступати надмірна тривога чи занепокоєння, котрі не підлягають контролю та тривають не менш як 1 міс, а також наявність щонайменше 3 із наведених нижче симптомів:

- збудженість чи нервозність, стан «на межі нервових можливостей»;
- швидка втомлюваність;
- знижена концентрація уваги;
- дратівливість;
- м'язова напруга;
- порушення сну;
- посилена активність вегетативної нервової системи: посилене потовиділення, тахікардія, сухість у роті, дискомфорт в епігастральній ділянці, порушення випорожнення, запаморочення [3].

Якщо в пацієнта виражена тривога, пропонується передусім з'ясувати, чи не має він суїцидальних намірів, і за їх наявності призначити консультацію психіатра. Якщо ж суїцидальні наміри відсутні, варто провести скринінг тривожності за допомогою опитувальника GAD-7. У разі перевищення 10 балів рекомендовано консультацію психіатра, натомість якщо оцінка становить <10, то доцільно призначити немедикаментозне лікування (релаксаційні техніки, психотерапію, тренінги навиків стресостійкості, фізичну активність, нормалізацію режиму сну та харчування тощо) й сучасну

фармакотерапію [5]. Цикл тривожності та потенційні можливості впливу представлено на рисунку 2 [6].

Для усунення тривоги та вегетативних симптомів іноді призначають короткі курси бензодіазепінових транквілізаторів (гідазепаму), але перед цим потрібно ретельно зібрати наркологічний анамнез і не призначати ці засоби особам із залежністю чи ризиком формування залежності від психоактивних речовин. За різкого припинення терапії бензодіазепінові анксиолітики можуть спричинити синдром відміни, що проявляється погіршенням стану та посиленням тривоги. Крім того, застосування цих засобів асоціюється з потужними небажаними ефектами: вираженою седацією, запамороченням, розладами координації, зниженням концентрації уваги та пам'яті, порушенням психомоторних функцій і симптомами так званої когнітивної токсичності. Тривалість застосування бензодіазепінів має обмежуватися 3-4 тиж [3, 7-9]. Загалом через велику кількість побічних ефектів бензодіазепіни (гідазепам) не рекомендовані для рутинного лікування пацієнтів із тривогою, а лише для усунення гострих нападів на кшталт панічних атак.

У зв'язку з переліченими недоліками на зміну бензодіазепіновим транквілізаторам дедалі частіше приходять анксиолітики небензодіазепінового ряду. Слід зауважити, що не всі такі препарати є однаково ефективними та безпечними. Наприклад, популярний препарат фенібут здатен пригнічувати моторні функції й больову відповідь, провокувати зміни на електроенцефалограмі. Довготривале застосування фенібуту асоціюється з розвитком толерантності, фізичної залежності, виникненням психозів, описано також випадки інтоксикації цим препаратом і синдрому відміни [10]. За даними звітів американських токсикологічних центрів, неконтрольований прийом фенібуту може спричинити надмірну седацію, пригнічення дихання, ажитацію, тахікардію, сплутаність свідомості, звикання, сонливість тощо. Автори узагальненого аналізу токсикологічних звітів зауважили, що доступність фенібуту та його потенційна здатність формувати залежність викликають особливе занепокоєння [11]. У зв'язку з переліченими небезпеками лікарю первинної ланки краще звернути увагу на інші небензодіазепінові анксиолітики, як-от фабомотизол.

Небензодіазепіновий анксиолітик фабомотизол є селективним агоністом  $\sigma_1$ -рецепторів у нервових клітинах головного мозку, завдяки чому він відновлює фізіологічний перебіг асоційованого з  $\gamma$ -аміномасляною кислотою (ГАМК) гальмування в центральній нервовій системі.  $\sigma_1$ -рецептори можна розглядати як універсальний інструмент для ремонту ГАМК-А-рецепторів. Він нормалізує конформаційні властивості ГАМК-А-рецепторів і забезпечує відновлення здатності цих рецепторів до фізіологічної відповіді на власну ендогенну ГАМК – усунення ГАМК-резистентності. У результаті розглянута стратегія впливу на патогенез тривоги принципово відрізняється від раніше відомих підходів, є максимально фізіологічною і може бути названа однією з найперспективніших у цьому плані. Фабомотизол не спричиняє м'язової слабкості, сонливості й не має несприятливого впливу на концентрацію уваги та пам'ять, тому є безпечним для пацієнтів похилого віку. При застосуванні фабомотизолу не формуються звикання та залежність і не розвивається синдром відміни. Ефективність і безпека фабомотизолу вивчені в багатьох дослідженнях за участю пацієнтів із ССЗ та широким спектром ТС, у тому числі при тривалому застосуванні препарату [12-22]. Зокрема, в рандомізованому дослідженні показано, що додавання фабомотизолу до основної терапії в жінок похилого віку з гіпертонічною хворобою II-III стадії дає змогу ефективніше досягти контролю артеріального тиску – АТ (за даними добового моніторингу) [13]. В іншому дослідженні тривала курсова терапія

фабомотизолом (17 тиж) сприяла достовірному зменшенню частоти розвитку пароксизмів фібриляції передсердь, скороченню тривалості епізодів аритмії, легшій переносимості пароксизмів, зниженню кількості випадків госпіталізації та звернень по медичну допомогу [12].

Вивчення експресії генів на моделі емоційного стресу на щурах показало, що анксиолітична дія фабомотизолу, в тому числі, є результатом регуляції трансляції білків, синаптичних функцій і клітинного метаболізму [23].

За даними багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження III фази (2016), фабомотизол виявився не гіршим за діазепам у лікуванні пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР) і розладами адаптації. У цьому дослідженні учасників із ГТР було рандомізовано в групи фабомотизолу (30 мг/добу) та діазепаму (30 мг/добу) на 30 днів. Первинною кінцевою точкою була зміна оцінки за шкалою тривожності Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A). Обидва препарати забезпечували зниження оцінки тривожності, але дія фабомотизолу виявилася достовірно потужнішою за ефект діазепаму (на 2,93 бала [95% довірчий інтервал 0,67-5,19];  $p=0,01$ ). Частка пацієнтів, у яких зменшилася тяжкість ГТР, становила 72% у групі фабомотизолу та лише 58% у групі діазепаму. Після повного завершення курсу лікування частка пацієнтів без ГТР або з легким ГТР у групі фабомотизолу також була достовірно вищою, ніж у групі діазепаму (69% проти 44% відповідно;  $p=0,014$ ). Привернув увагу дослідників і відмінний профіль безпеки фабомотизолу: сумарна кількість побічних ефектів у групі цього препарату становила 15 випадків, а в групі діазепаму – 199. Синдром відміни на тлі фабомотизолу не спостерігався, а в пацієнтів, які приймали діазепам, відзначався в 68% випадків [24].

Багатоцентрове крос-секційне дослідження COMETA включало пацієнтів віком  $\geq 55$  років із верифікованими АГ, ІХС і коморбідною тривожністю ( $\geq 11$  балів за шкалою Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety [HADS-A]), яких було рандомізовано в групи основної терапії ССЗ та основної

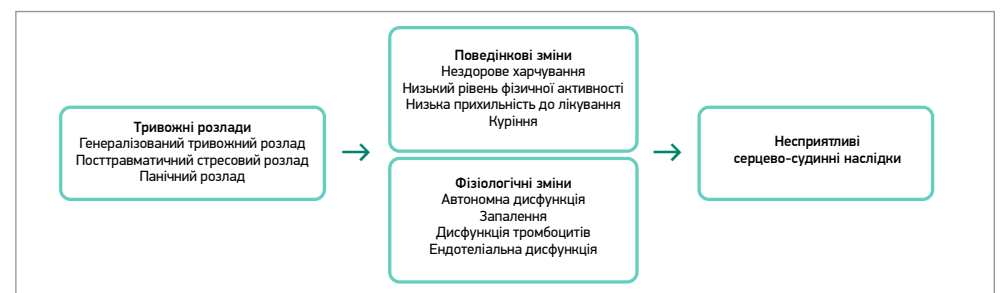


Рис. 1. Потенційні взаємозв'язки тривожності та ССЗ



Рис. 2. Цикл тривожності

Таблиця. Опитувальник GAD-7

Як часто Ви відзначали такі симптоми протягом останніх 2 тиж?	Не відзначав (-ла)	Кілька днів	Більш як половину днів	Практично щодня
Нервозність, тривожність, відчуття того, що Ви на межі можливостей	0	1	2	3
Неспроможність зупинити чи контролювати занепокоєність	0	1	2	3
Надмірна занепокоєність із різних приводів	0	1	2	3
Неспроможність розслабитися	0	1	2	3
Метушливість, неспроможність перебувати на одному місці	0	1	2	3
Легка дратівливість	0	1	2	3
Передчуття чогось жахливого	0	1	2	3

Примітка: якщо сума балів становить 0-4, рівень тривожності є мінімальним, 5-9 – помірним, 10-14 – середнім, 15-21 – високим.



терапії в поєднанні з фабомотизолом (10 мг 3 р/добу). Через 6 тиж лікування в групі лікування фабомотизолом частка пацієнтів із повною відсутністю симптомів тривожності за HADS-A була достовірно вищою, ніж у групі стандартної терапії: 37,9% проти 19,2%,  $p=0,001$ . Аналогічна картина спостерігалася й через 12 тиж лікування: 66,9% та 32% відповідно. Середня оцінка хронічного психоемоційного стресу в групі фабомотизолу через 6 тиж знизилася на 25% (із  $6,45 \pm 2,20$  до  $5,05 \pm 1,96$  бала за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ);  $p=0,001$ ), а через 12 тиж – на 40% (до  $3,98 \pm 1,99$  бала;  $p=0,001$ ). У контрольній групі також спостерігалася певне зниження оцінки стресу, але воно було вдвічі меншим (на 11 і 20% через 6 і 12 тиж відповідно). Автори дійшли висновку, що застосування фабомотизолу в пацієнтів з АГ й ІХС забезпечує покращення психологічного статусу (зменшення симптомів тривожності та зниження рівня хронічного психоемоційного стресу) [25].

Багатообіцяльним є й вивчення фабомотизолу в експериментальних дослідженнях, пов'язаних з ішемічними та геморагічними ураженнями головного мозку. З'ясовано, що фабомотизол збільшує вміст нейротрофіну BDNF (brain-derived neurotrophic factor) у культурі гіпокампальних нейронів [26] і протидіє зниженню рівня BDNF в умовах стресу [27].

Дослідження впливу фабомотизолу на структуру головного мозку при експериментальній перманентній ішемії, спричиненій перев'язкою середньої мозкової артерії показало, що введення цього препарату (5 мг/кг внутрішньоочеревинно 2 р/добу протягом 6 днів) забезпечує зменшення зони ішемії. За умов застосування фабомотизолу впродовж 12 днів після перев'язки артерії нейропротекторний ефект стає ще вираженішим. Особливу увагу привертає протекторна дія фабомотизолу в стріопалідарній системі, яка найбільше страждає при ішемії. Зона ішемічного некрозу при застосуванні цього препарату залишається чітко окресленою, ішемічна напівтінь (пенумбра) практично відсутня, а реперфузія відбувається рано [28]. Фабомотизол нормалізує мозковий кровоток у обох півкулях, запобігаючи дистонії, повнокров'ю та тромбозу судин мозку [29, 30]. Досліди також показали, що внутрішньовенне введення фабомотизолу при минулій ішемії посилює локальний мозковий кровоток на  $40,0 \pm 9,3\%$  і підвищує виживаність експериментальних тварин. Окрім того, фабомотизол підвищує стійкість мембранних структур нейронів кори та смугастого тіла до вільнорадикального окиснення після ішемії й посилює власний антиоксидантний захист завдяки підвищенню активності каталази [31].

Ще одним механізмом дії фабомотизолу, крім нейропротекторного й антиоксидантного, є нормалізація вмісту нейромедіаторів, передусім уже згадуваної ГАМК. За умов експериментальної ішемії в мозку щурів вміст ГАМК знижується, а глутамінової кислоти – зростає, але введення фабомотизолу забезпечує відновлення фізіологічного балансу цих медіаторів [32].

Фабомотизол ефективний і в умовах геморагічного ушкодження мозку, оскільки при внутрішньовенному введенні в дозі 10 мг/кг покращує кровопостачання уражених ділянок на  $36,0 \pm 5,7\%$ . Механізм цього ефекту вважається ГАМК-ергічним [33]. В експериментах на щурах з інфарктом міокарда також було продемонстровано здатність фабомотизолу покращувати мозковий кровоток і знижувати АТ (на 16,3%) [28].

Отже, фабомотизол вибірково покращує кровопостачання ішемізованого мозку, обмежує зону ураження при ішемії, відновлює баланс нейромедіаторних амінокислот, підвищує стійкість структур мозку до вільнорадикальних процесів і збільшує вміст нейротрофічних факторів у нейронах, що дає можливість усунути психоневрологічні порушення та забезпечує нейропротекцію [28].

Фабомотизол має низку інших сприятливих плейотропних властивостей, зокрема ангіогенні, кардіопротекторні,

антиішемічні [34-36]. Наприклад, на моделі гострої субендокардіальної ішемії фабомотизол достовірно зменшував індуковану ізопротеренолом депресію сегмента ST в експериментальних тварин [36], а в моделі алкогольної кардіоміопатії нормалізував експресію генів регуляторних білків у міокарді лівого шлуночка (ЛШ), водночас зменшуючи ступінь ремоделювання ЛШ і покращуючи його інотропну функцію [35]. Продемонстровано здатність фабомотизолу знижувати плазмовий рівень мозкового натрійуретичного пептиду – біохімічного маркера хронічної СН, а також пригнічувати надмірну експресію генів, які кодують ангіотензинові, вазопресиніві та глюкокортикоїдні рецептори, протидіючи механізмам патологічного ремоделювання серця, що може виступати механізмом кардіопротекторної дії цього препарату [37].

## ВИСНОВКИ

1. Тривожні стани (ТС) являють собою поширену групу патологічних станів, яка разом із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) формує хибне коло зі взаємним погіршенням перебігу.

2. Важливими завданнями сімейного лікаря є своєчасна діагностика та лікування ТС, у тому числі за допомогою фармакотерапії небензодіазепіновими анксиолітиками, як-от фабомотизол.

3. Застосування фабомотизолу є особливо доцільним у лікуванні ТС в осіб із кардіо- та цереброваскулярною патологією, які становлять більшість пацієнтів сімейного лікаря.

4. Крім безпосереднього усунення тривоги, фабомотизол чинить сприятливий вплив на перебіг основних ССЗ та ішемічних і геморагічних уражень мозку, що дає змогу за допомогою одного препарату досягати багатогранного покращення стану пацієнта, уникаючи поліпрагмазії.

На фармацевтичному ринку України активну речовину фабомотизол представлено, зокрема, препаратом Бафазол ІС. Проведена клінічна апробація Бафазолу ІС у пацієнтів із проявами тривоги продемонструвала високу ефективність і хорошу переносимість препарату, що ілюструють представлені далі клінічні випадки.

Продовження на стор. 28.

**PRO PHARMA**

## ДОПОМОЖЕ ЗБЕРІГАТИ СПОКІЙ, НЕ ПІДДАВАТИСЯ ПАНІЦІ ТА СТРАХУ

# БАФАЗОЛІС®

- Не викликає сонливості та м'язової слабкості
- Не чинить негативного впливу на концентрацію уваги і пам'ять
- Не розвивається звикання, медикаментозна залежність та синдром відміни

За даними інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛ ІС®. РП №UA/18761/01/01  
 Вітяг з Інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛ ІС®. Склад: діюча речовина: фабомотизол. 1 таблетка містить фабомотизолу дигідрохлориду 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на нервову систему. Психолептичні засоби. Анксиолітики. Інші анксиолітики. Фабомотизол. Код АТХ N05B X04. Показання. Лікарський засіб показаний до застосування дорослим для лікування тривожних станів: генералізованих тривожних розладів, неврастії, розладів адаптації, пацієнтам із різними соматичними захворюваннями (бронхіальна астма, синдром подразненого кишечника, системний червоний вовчак, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, армії), дерматологічними, онкологічними та іншими захворюваннями. Лікарський засіб застосовують для лікування порушень сну, пов'язаних з тривогою, нейроциркуляторної дистонії, передменструального синдрому, алкогольного абстинентного синдрому, для полегшення синдрому відміни при відмові від куріння. Протипоказання. Індивідуальна непереносимість будь-яких компонентів лікарського засобу. Непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдрому мальабсорбції глюкози-галактози. Період вагітності та годування груддю. Дітячий вік до 18 років. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування у період вагітності протипоказане. На період застосування годування груддю слід припинити. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не чинить негативного впливу на здатність керувати автотранспортом та на здатність виконувати потенційно небезпечні види діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо після їди. Оптимальна разова доза становить 10 мг, добова доза – 30 мг, яку слід розподілити на 3 прийоми протягом доби. Тривалість курсу лікування – 2-4 тижні. У разі необхідності, за рекомендацією лікаря, дозову лікарського засобу можна збільшити до 60 мг, а тривалість лікування – до 3 місяців. Побічні реакції. Можливе виникнення алергічних реакцій. Рідко – головний біль, що зазвичай минає самостійно і не потребує відміни лікарського засобу. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ». Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км Старокілівської дороги, 40-А.  
 Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (включення). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Бафазолу ІС® інакше, ніж це зазначено в діючій Інструкції. Перед застосуванням Бафазолу ІС® згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції. ©2022 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. 10441 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні продуктів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть rph@pro-pharma.com.ua.  
 Матеріал затверджено: 09.2022. Матеріал придатний до: 31.08.2024



## Лікування тривожних станів на первинній ланці медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 26.

Клінічні ілюстрації використання препарату Бафазол ІС у лікуванні коморбідних пацієнтів із супутніми проявами хронічного стресу та тривоги надані лікарем-неврологом, кандидатом медичних наук Іванною Леонідівною Ревенюк (ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ).

### Клінічний випадок 1: пацієнтка В., 39 років, програмістка

**Причина звернення:** головний біль (ниючий, стискальний, помірної інтенсивності, не пов'язаний із рівнем АТ); коливання АТ від 120/80 до 180/95 мм рт. ст.; відчуття тривоги, яке посилюється ввечері; болі в серці, що виникають переважно після хвилювання.

**Анамнез:** гіпертонічна хвороба II стадії, ризик помірний із 2020 р. Протягом останніх 2 років приймає ліки (небіволол 2,5 мг, лізіноприл 20 мг, гідрохлоротіазид 12,5 мг), але нерегулярно. Веде малорухливий спосіб життя, має надлишкову масу тіла. Сімейний анамнез обтяжений: у матері АГ із 30 років. Не курить, алкоголем не зловживає, місячні регулярні.

**Під час огляду:** індекс маси тіла (ІМТ) – 28,3 кг/м<sup>2</sup>, окружність талії (ОТ) – 94 см, АТ – 141/76 мм рт. ст., пульс – 74 уд./хв.

- Електрокардіографія (ЕКГ): ритм синусовий, регулярний, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 75 уд./хв.
- Ехокардіографія (ЕхоКГ): концентрична гіпертрофія ЛШ.
- Ультразвукове дослідження (УЗД) судин ший: початкові атеросклеротичні зміни сонних артерій.
- Добове моніторування ЕКГ протягом 24 год: поодинокі шлуночкові та передсердні екстрасистолі.
- Добовий моніторинг АТ: середньодобовий АТ – 142/91 мм рт. ст., середньоденний АТ – 144/93 мм рт. ст., середньнонічний АТ – 137/88 мм рт. ст.

Лабораторні показники: калій – 4,5 ммоль/л, креатинін – 78 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 80 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, сечова кислота – 374 мкмоль/л, глюкоза крові – 5,5 ммоль/л, холестерин (ХС) загальний – 4,2 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – 1,93 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) – 1,44 ммоль/л, тригліцериди – 1,81 ммоль/л.

- Загальний аналіз крові – норма.
- Монреальський когнітивний тест (МоСА) – 27 балів.
- Шкала депресії PHQ-9 – 4 бали; шкала тривоги GAD-7 – 10 балів.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 6 балів.
- Шкала якості життя SF-36: фізичне функціонування – 90 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 50 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 33 бали; життєва активність – 45 балів; інтенсивність болю – 45 балів; психічне здоров'я – 52 бали; соціальне функціонування – 88 балів; загальний стан здоров'я – 60 балів.

**Попередній діагноз:** гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня, ризик помірний. Тривожний синдром (GAD – 7-10 балів). Головний біль напруги.

**Призначена терапія:** амлодипін/індапамід 5/1,5 мг; бісопролол/периндоприл 5/10 мг; **Бафазол ІС 10 мг 3 р/день 2 міс, потім – 10 мг 2 р/день 1 міс;** регулярні фізичні навантаження (заняття в спортклубі 3 р/тиж).

**Повторний огляд через 3 міс:** самопочуття покращилося; головний біль турбував 1 раз на 3 тиж, безпричинна тривога відсутня, АТ <130/80 мм рт. ст.

- Об'єктивно: АТ – 128/82 мм рт. ст.; середньоденний систолічний АТ – 126 мм рт. ст.; середньоденний діастолічний АТ – 80 мм рт. ст.; середньнонічний систолічний АТ – 116 мм рт. ст.; середньнонічний діастолічний АТ – 72 мм рт. ст.
- МоСА – 29 балів.
- PHQ-9 – 3 бали; шкала тривоги GAD-7 – 3 бали.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 0 балів.
- Шкала SF-36: фізичне функціонування – 95 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 75 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 95 балів; життєва активність – 65 балів; інтенсивність болю – 78 балів; психічне здоров'я – 60 балів; соціальне функціонування – 88 балів; загальний стан здоров'я – 70 балів.

**Висновки:** включення Бафазолу ІС у схему терапії коморбідного пацієнта з АГ і тривожним синдромом дало змогу:

- зменшити вираженість тривоги за шкалою GAD-7 більш ніж у 3 рази;
- зменшити вираженість болю за ВАШ;
- нормалізувати середньодобові показники АТ;
- на 30% покращити якість життя за шкалою SF-36.

### Клінічний випадок 2: пацієнтка В., 33 роки, офісна працівниця

**Причина звернення:** постійний головний біль помірної інтенсивності, стискального характеру, який турбує постійно протягом останніх 3 міс; болі в м'язах рук, спини; постійне відчуття тривоги, періодичне відчуття страху, не пов'язане зі стресорними чинниками; зниження концентрації уваги, розсіяність; запаморочення не системне; порушення ритму сну.

**Анамнез:** 2 роки тому лікувалася з приводу панічного розладу, протягом року приймала селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Стан покращився, але набрала 10 кг ваги. Протягом року вважала себе здоровою, але останні декілька місяців з'явилися вищезазначені симптоми. Не курить, менструації регулярні. Спадковість: мати – АГ; батько – ІХС, СН.

**Під час огляду:** ІМТ – 28,9 кг/м<sup>2</sup>, ОТ – 87 см, АТ – 133/87 мм рт. ст., пульс – 76 уд./хв. Із боку внутрішніх органів і систем – без клінічно значущих змін. У неврологічному статусі не виявлено вогнищевої неврологічної патології.

- ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС – 70 уд./хв.
- ЕхоКГ: розміри серця в межах нормальних значень, без ознак гіпертрофії ЛШ, фракція викиду збережена (62%).
- УЗД судин голови та ший: звивистість сонних артерій.
- Лабораторні показники: калій – 3,8 ммоль/л, креатинін – 79 мкмоль/л, ШКФ – 87 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, сечова кислота – 264 мкмоль/л, АЛТ – 10 Од/л, АСТ – 18 Од/л, глюкоза крові – 5,2 ммоль/л, ХС загальний – 6,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,91 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,15 ммоль/л, тригліцериди – 1,34 ммоль/л.
- МоСА – 24 бали.
- PHQ-9 – 12 балів; шкала тривоги GAD-7 – 12 балів.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 4 бали.
- Шкала SF-36: фізичне функціонування – 45 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 75 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 70 балів; життєва активність – 25 балів; тілесний біль – 35 балів; емоційний добробут – 32 бали; соціальне функціонування – 75 балів; загальний стан здоров'я – 15 балів.

**Попередній діагноз:** хронічний головний біль напруги. Соматоформний вегетативний розлад нервової системи. Тривожно-депресивний синдром. Фіброміалгія (?).

**Призначена терапія:** Бафазол ІС 10 мг 3 р/день 2 міс, регулярні аеробні фізичні навантаження (хода зі швидкістю 5 км/год протягом 60 хв щоденно; заняття в спортклубі 2 р/тиж, консультація психотерапевта).

**Повторний огляд через 2 міс:** самопочуття значно покращилося. Головний біль не турбує, періодичні болі в м'язах легкої інтенсивності. Збільшилася фізична активність. Зберігається емоційна лабільність.

- МоСА – 28 балів.
- PHQ-9 – 7 балів; шкала тривоги GAD-7 – 5 балів.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 2 бали.
- Шкала SF-36: фізичне функціонування – 85 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 75 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 100 балів; життєва активність – 40 балів; тілесний біль – 45 балів; емоційний добробут – 56 балів; соціальне функціонування – 75 балів; загальний стан здоров'я – 50 балів.

**Висновки:** включення Бафазолу ІС у схему терапії коморбідного пацієнта з хронічним головним болем напруги, соматоформним вегетативним розладом нервової системи та тривожно-депресивним синдромом дало змогу:

- зменшити вираженість тривоги за шкалою GAD-7 у 2,4 рази;
- зменшити вираженість депресії за шкалою PHQ-9 на 71%;
- зменшити вираженість болю за ВАШ у 2 рази;
- на 41% покращити якість життя за шкалою SF-36.

### Клінічний випадок 3: пацієнт К., 58 років, економіст

**Причина звернення:** коливання АТ від 120/70 до 150/90 мм рт. ст., АТ підвищується переважно у вечірні години. Кризи характеризуються серцебиттям, відчуттям тривоги, болем у ділянці серця, котрий супроводжується відчуттям нестачі повітря.

**Анамнез:** діагноз АГ встановлено 3 роки тому; антигіпертензивні препарати приймав нерегулярно, статини самостійно скасував. Стан погіршився протягом останніх тижнів на тлі хронічного стресу.

**Під час огляду:** ІМТ – 28,9 кг/м<sup>2</sup>, ОТ – 87 см, АТ – 156/92 мм рт. ст., пульс – 76 уд./хв. Із боку внутрішніх органів і систем – без клінічно значущих змін. У неврологічному статусі не виявлено вогнищевої неврологічної патології.

- ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 80 уд./хв, гіпертрофія ЛШ.
- ЕхоКГ: помірна дилатація лівого передсердя. Потовщення стінок ЛШ. Скоротлива функція ЛШ збережена.
- Добовий моніторинг АТ: середньодобовий АТ – 143/72 мм рт. ст., середньоденний АТ – 149/77 мм рт. ст., середньнонічний АТ – 132/65 мм рт. ст.
- УЗД судин голови та ший: в біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА) справа напівконцентрична гетерогенна атеросклеротична (АС) бляшка товщиною 2,8 мм, стеноз 30-35% (ECST). У біфуркації ЗСА справа з розповсюдженням у гірло внутрішньої сонної артерії АС-бляшка 2,5 мм, стеноз 25% (ECST). У біфуркації ЗСА зліва напівконцентрична гомогенна ізехогенна АС-бляшка 1,7 мм, стеноз 20% (ECST). Хребтові артерії: входження в канал типове. Кроволин у межах нормативних значень.

Лабораторні показники: калій – 4,12 ммоль/л; натрій – 134 ммоль/л; креатинін – 95 мкмоль/л; ШКФ – 87 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, сечова кислота – 232 мкмоль/л, АЛТ – 16 Од/л, АСТ – 18 Од/л, глюкоза крові – 4,3 ммоль/л; ХС загальний – 5,5 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 3,57 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,2 ммоль/л. Загальний аналіз крові – норма.

- МоСА – 22 бали.
- PHQ-9 – 12 балів; шкала тривоги GAD-7 – 14 балів.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 6 балів.
- Шкала SF-36: фізичне функціонування – 20 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 10 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 10 балів; життєва активність – 30 балів; тілесний біль – 45 балів; емоційний добробут – 44 бали; соціальне функціонування – 25 балів; загальний стан здоров'я – 45 балів.

**Попередній діагноз:** гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня, ризик високий. Церебральний атеросклероз. Синдром помірних когнітивних порушень (МоСА – 22 бали). Тривожно-депресивний синдром (GAD-7 – 14 балів, PHQ-9 – 12 балів).

**Призначена терапія:** телмісартан/амлодипін 40/5 мг; аторвастатин 40 мг; **Бафазол ІС 10 мг 3 р/день 2 міс.**

**Повторний огляд через 2 міс:** самопочуття покращилося. Нормалізувався АТ. Збільшилася фізична активність.

- Добовий моніторинг АТ: середньоденний систолічний АТ – 125 мм рт. ст.; середньоденний діастолічний АТ – 73 мм рт. ст.; середньнонічний систолічний АТ – 115 мм рт. ст.; середньнонічний діастолічний АТ – 66 мм рт. ст.
- МоСА – 26 балів.
- PHQ-9 – 7 балів; шкала тривоги GAD-7 – 7 балів.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 2 бали.
- Шкала SF-36: фізичне функціонування – 90 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 85 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 67 балів; життєва активність – 60 балів; тілесний біль – 100 балів; емоційний добробут – 80 балів; соціальне функціонування – 88 балів; загальний стан здоров'я – 75 балів.

**Висновки:** включення Бафазолу ІС у схему терапії коморбідного пацієнта з АГ і тривожно-депресивним синдромом дало змогу:

- зменшити вираженість тривоги за шкалою GAD-7 у 2 рази;
- зменшити вираженість депресії за шкалою PHQ-9 на 71%;
- зменшити вираженість болю за ВАШ у 3 рази;
- нормалізувати середньодобові показники АТ;
- у 2,8 рази покращити якість життя за шкалою SF-36.

### Клінічний випадок 4: пацієнтка Щ., 43 роки, домогосподарка

**Причина звернення:** в останні 2 тиж щоденні підйоми АТ до 200/100 мм рт. ст.; запаморочення та порушення координації; відчуття тривоги, порушення сну.

**Анамнез:** близько 5 років фіксує підйоми рівня АТ до 170/100 мм рт. ст., регулярно не лікувалася, знижувала АТ каптопресом. Не курить. Місячні регулярні. У 2017 р. видалено жовчний міхур із приводу жовчнокам'яної хвороби.

**Під час огляду:** ІМТ – 29,7 кг/м<sup>2</sup>, ОТ – 91 см, АТ – 154/87 мм рт. ст., пульс – 78 уд./хв. Із боку внутрішніх органів і систем – без клінічно значущих змін.

- ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 64 уд./хв, гіпертрофія ЛШ.
- ЕхоКГ: перикард без особливостей; легка дилатація лівого передсердя. Концентрична гіпертрофія ЛШ. Скоротливість ЛШ збережена.
- Добовий моніторинг АТ: середньодобовий АТ – 134/81 мм рт. ст., середньоденний АТ – 137/83 мм рт. ст., середньнонічний АТ – 129/75 мм рт. ст.
- УЗД судин голови та ший: без патології.
- Лабораторні показники: калій – 4,5 ммоль/л; натрій – 139 ммоль/л; креатинін – 66 мкмоль/л, сечова кислота – 266 мкмоль/л, АЛТ – 20 Од/л, АСТ – 20 Од/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л; ХС загальний – 6,6 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 4,44 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,74 ммоль/л. Загальний аналіз крові – норма.
- МоСА – 25 балів.
- PHQ-9 – 8 балів; шкала тривоги GAD-7 – 16 балів.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 4 бали.
- Шкала SF-36: фізичне функціонування – 75 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 50 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 33 бали; життєва активність – 55 балів; тілесний біль – 45 балів; емоційний добробут – 48 балів; соціальне функціонування – 31 бал; загальний стан здоров'я – 40 балів.

**Попередній діагноз:** гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня, ризик високий. Гіперхолестеринемія. Синдром легких когнітивних порушень (МоСА – 25 балів). Тривожний синдром (GAD-7 – 16, PHQ-9 – 8).

**Призначена терапія:** периндоприл/індапамід/амлодипін 5/1,25/5 мг; бісопролол 5 мг; **Бафазол ІС 10 мг 3 р/день 2 міс,** щоденна хода зі швидкістю 5 км/год протягом 40 хв.

**Повторний огляд через 2 міс.** Добовий моніторинг АТ: середньоденний систолічний АТ – 117 мм рт. ст.; середньоденний діастолічний АТ – 63 мм рт. ст.; середньнонічний систолічний АТ – 102 мм рт. ст.; середньнонічний діастолічний АТ – 56 мм рт. ст.

- МоСА – 29 балів.
- PHQ-9 – 4 бали; шкала тривоги GAD-7 – 5 балів.
- Оцінка інтенсивності болю за ВАШ – 0 балів.
- Шкала SF-36: фізичне функціонування – 90 балів; рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, – 75 балів; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, – 80 балів; життєва активність – 55 балів; тілесний біль – 90 балів; емоційний добробут – 64 бали; соціальне функціонування – 75 балів; загальний стан здоров'я – 65 балів.

**Висновки:** включення Бафазолу ІС у схему терапії коморбідного пацієнта з АГ і тривожним синдромом дало змогу:

- зменшити вираженість тривоги за шкалою GAD-7 більш ніж у 3 рази;
- повністю усунути біль;
- нормалізувати середньодобові показники АТ;
- на 53% покращити якість життя за шкалою SF-36.

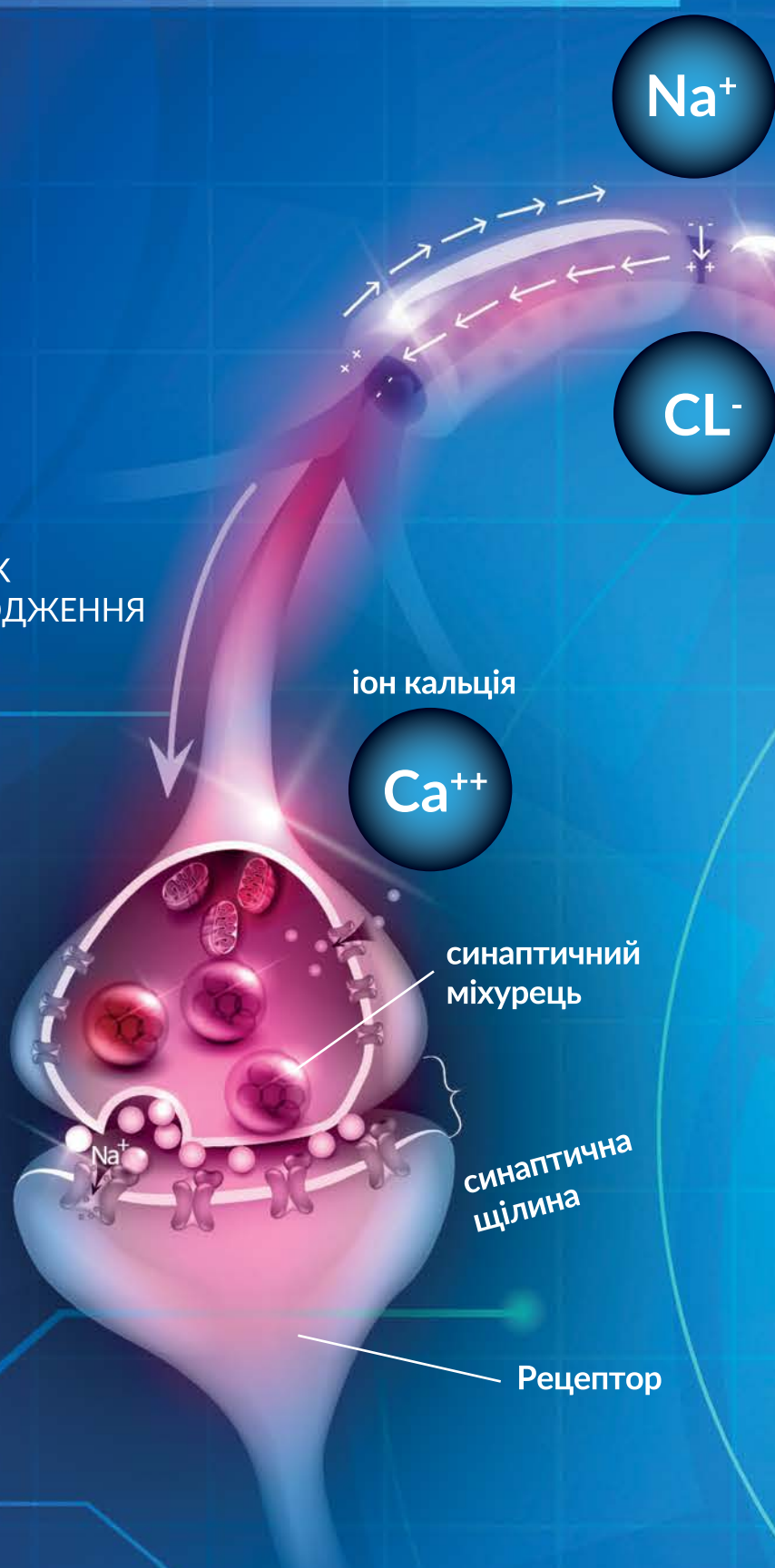
Список літератури знаходиться в редакції.



# Нейроцитин®

ГОТОВИЙ ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ  
РОЗЧИН ЦИТИКОЛІНУ  
З ПОСИЛЕНОЮ ДІЄЮ

НАПРЯМОК  
РОЗПОВСЮДЖЕННЯ  
ІМПУЛЬСУ



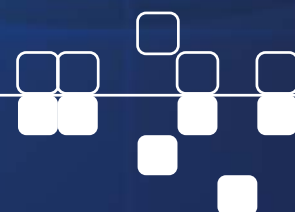
НА ВІДМІНУ ВІД ІНШИХ  
ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ  
ЦИТИКОЛІНІВ

## НЕЙРОЦИТИН

Є ГОТОВОЮ  
ФОРМОЮ ВИПУСКУ  
БЕЗ НЕОБХІДНОСТІ  
ДОДАТКОВОГО  
РОЗВЕДЕННЯ

**ВКЛЮЧЕННЯ НЕЙРОЦИТИНУ ДО СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО  
ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ СПРИЯЄ ШВИДШОМУ ВІДНОВЛЕННЮ НЕЙРОНІВ  
ТА ЛІКВІДАЦІЇ КОГНІТИВНИХ, МОТОРНИХ ТА СЕНСИТИВНИХ РОЗЛАДІВ**

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОЦИТИН® СКЛАД. 1 мл розчину містить: цитиколін натрію (у перерахунку на цитиколін) – 10 мг, натрію хлорид – 6 мг, калію хлорид – 0,4 мг, кальцію хлорид дигідрат – 0,27 мг, натрію лактат – 3,2 мг. Теоретична осмолярність – 288,3 мОсмоль. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА Розчин для внутрішньовенного застосування. Електроліти в комбінації з іншими засобами. Код АТС В05В В04.ФАРМАКОДИНАМІКА. Нейроцитин – сольовий розчин із збалансованим вмістом електролітів та цитиколіну. Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосfolіпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабряжкові властивості, тому зменшує набряк мозку. Цитиколін поліпшує холінергічну передачу. Препарат поповнює дефіцит об'єму циркулюючої крові. Лактат, який входить до складу препарату, внаслідок метаболічних процесів перетворюється на аніони бікарбонату, що слабо змінює реакцію крові у лужний бік. ПОКАЗАННЯ. Гостра фаза порушень мозкового кровообігу, ускладнення і наслідки порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її наслідки. Неврологічні розлади (когнітивні, сенсорні, моторні), спричинені церебральною патологією дегенеративного та судинного походження. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тиск парасимпатичної нервової системи; гіперволемія, гіпернатріємія, гіперкаліємія, гіперхлоремія, алкалоз, лактоацидоз; тяжка артеріальна гіпертензія, декомпенсована серцева недостатність; олігурія, анурія; печінкова недостатність (через зменшення утворення гідрокарбонату з лактату); гостра ниркова недостатність; гіперкальціємія; позаклітинна гіпергідратація; набряк легень, набряк мозку. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Для внутрішньовенного введення. Рекомендована доза для дорослих становить від 50 мл до 200 мл на добу у формі крапельного внутрішньовенного вливання (40-60 крапель на хвилину). КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. РП МОЗ України UA/14906/01/01 № 104 від 17.02.2016. \*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.





# Розширення терапевтичних можливостей реабілітації пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом

**Глобальний тягар інвалідності після інсульту зростає попри терапевтичні досягнення. Інсульт залишається другою провідною причиною інвалідності в усьому світі. Кожна четверта доросла людина має інсульт;  $\approx 63\%$  цих випадків трапляється до 70 років. 87% інвалідності, пов'язаної з інсультом, припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу, де доступ до втручань у разі гострого інсульту часто обмежений. Це робить ефективну реабілітацію потенційно найкращим доступним втручанням для сприяння відновленню після інсульту, а також є глобальним пріоритетом охорони здоров'я [1, 2].**

Мета реабілітації хворих після інсульту – зменшення вираженості функціональних обмежень. На жаль, у значної частки пацієнтів повне відновлення втрачених функцій неможливе [3]. І саме ефективні реабілітаційні заходи в ранньому відновлювальному періоді інсульту сприяють мінімізації функціональних обмежень [4].

Незважаючи на те що смертність від інсульту знижується, кількість людей, яким доведеться жити з наслідками інсульту, зростає протягом подальших 20 років, що матиме величезні суспільні та економічні наслідки, тому покращення одужання і довгострокових результатів реабілітації є нагальною клінічною й науковою метою. Розуміння основ нейробиології може прискорити пошук шляхів удосконалення результатів відновлення після інсульту [5].

В основі відновлення і збереження сенсомоторних функцій після інсульту насамперед лежить феномен нейрональної пластичності, який залежить від пропріо- та екстероцептивної інформації, що надходить до головного мозку (ГМ) [6]. Також велике значення має заміщення клітин у перинфарктних ішемізованих зонах і нейрогенез [7]. Для досягнення найкращих результатів процес реабілітації слід розпочинати якнайраніше [8] з використанням міждисциплінарного підходу [4, 9], а також рухових [10, 11], когнітивних [12], фармакологічних [13, 14], активувальних [15, 16], нейрогенеративних методик [17, 18].

Як відомо, гіперліпідемія має неабияку роль у патогенезі ушкодження ГМ за низки захворювань нервової системи (НС), а порушення ліпідного метаболізму відіграє важливу роль у загибелі нейронів за церебральної ішемії [19, 20]. Препаратом, що впливає на метаболізм фосфоліпідів у ГМ, нейротрансмітерну передачу, є цитиколін [21].

Цитиколін впливає на різні ланки ішемічного каскаду; крім інших ефектів, збільшує нейрональну пластичність. Нейропротекторний ефект цитиколіну добре відомий і багаторазово описувався в літературі. Показано, що цитиколін зменшує обсяг ураження мозку за експериментальної ішемії та гіпоксії, підвищує здатність до навчання і сприятливо впливає на пам'ять в експериментальних тварин із віковими змінами ГМ. На різних експериментальних моделях цитиколін продемонстрував здатність відновлювати активність мітохондріальної АТФази та мембранної  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPази}$ , пригнічувати активацію деяких фосфоліпаз і зменшувати вираженість набряку мозку.

У роботі О. Hurtado та співавт. [22] вивчали вплив тривалого застосування цитиколіну на функціональний результат і морфологічні зміни після інсульту. Цитиколін призначали через 24 год після оклюзії середньої мозкової артерії протягом 28 днів, що зумовило поліпшення функціонального результату. Для уточнення морфологічних основ поліпшення функції досліджували морфологічні характеристики пірамідних клітин у V шарі неушкодженої моторної кори за допомогою забарвлення за Гольджі – Коксом. На тлі застосування цитиколіну спостерігалася вища щільність дендритів порівняно із фізіологічним розчином.

Ці результати свідчать про те: використання цитиколіну із 24 год після розвитку інсульту сприяє збільшенню пластичності нейронів і відновленню їхніх функцій.

Функціонування НС (як у нормі, так і за різних патологічних станів) забезпечується тісною взаємодією між нейронами та гліальними клітинами [23]. Важливу роль в активації нейроглії відіграє ацетилхолін. V. Bramanti та співавт. [24] вивчали вплив ацетилхоліну та його попередників (холіну, цитиколіну,  $\alpha$ -гліцерилфосфорилхоліну) на експресію трансглутамінази і цикліну D1 у культурах астроцитів.

Введення цитиколіну спричиняло збільшення трансглутамінази, причому цей ефект мав дозозалежний характер. Вплив цитиколіну в сумарній дозі 1 мкмоль протягом 14 днів на культуру астроцитів *in vitro* зумовлював збільшення рівня цитофлюоресценції. Після впливу сумарної дози  $\alpha$ -гліцерилфосфорилхоліну в сумарній дозі 1 мкмоль упродовж 24 год спостерігалася підвищення цитофлюоресценції як у цитозолі, так і в ядрах.

Вестерн-блот виявляв підвищення експресію трансглутамінази при впливі 1 мкмоль холіну чи  $\alpha$ -гліцерилфосфорилхоліну протягом 24 год. Водночас застосування 1 мкмоль цитиколіну й ацетилхоліну впродовж 24 год не впливало на рівень експресії трансглутамінази. Вплив 1 мкмоль ацетилхоліну спричиняв зниження експресії трансглутамінази на 21-й день *in vitro*. Введення попередника ацетилхоліну *in vitro* протягом 24 год зумовило виражене пригнічення експресії цикліну D1 і зниження експресії цикліну D1 в астроцитах через 14 і 35 днів. Ці дані свідчать про вплив попередників ацетилхоліну на процеси розвитку та диференціювання астроглії *in vitro*. З огляду на отримані результати автори дійшли висновку, що застосування досліджуваних речовин може сприяти відновленню неврологічних функцій після церебральних ушкоджень, зокрема судинної етіології.

Хронічна ішемія ГМ зумовлює формування змін білої речовини (лейкоареоз), клінічним проявом яких є когнітивні порушення. Н. Lee та співавт. [25] досліджували профілактичний ефект цитиколіну щодо лейкоареозу та пов'язаних із ним когнітивних розладів на моделі хронічної церебральної гіпоперфузії у щурів. Експериментальним тваринам проводили двобічну оклюзію сонних артерій. Цитиколін (500 мг/кг/добу) або фосфатно-сольовий буферний розчин призначали внутрішньоочеревинно в найгострішому періоді церебральної ішемії або відтерміновано (з 8-го дня після операції) протягом 21 дня. Для оцінки когнітивних здібностей використовували тест із лабіринтом. Тестування проводили із 17-го дня терапії. Після завершення терапії проводилося морфологічне дослідження. У групі з більш раннім початком терапії когнітивні функції залишалися також значно збереженими, не спостерігалася жодних значних змін білої речовини. Відтермінована терапія не впливала на вираженість змін білої речовини, проте сприяла меншій вираженості когнітивних розладів порівняно із фосфатно-сольовим буферним розчином. Автори дійшли висновку, що цитиколін чинить профілактичний ефект щодо розвитку лейкоареозу та когнітивних розладів, зокрема й за відтермінованого застосування.

Цитиколін сприяв значному поліпшенню когнітивної здатності за шкалою оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS) у пацієнтів

із позитивним генотипом APOE  $\epsilon 4$ . L. Feng і співавт. (2017) встановили, що лікування цитиколіном може зумовлювати поліпшення зв'язності мережі мозолистого тіла в пацієнтів із лейкоареозом [26].

Відомо, що стимуляція ендогенних нейротрофічних факторів або введення екзогенних мезенхімальних стовбурових клітин сприятливо впливають на нейрональні репаративні процеси, а також сприяють значнішому відновленню функцій після ішемічного інсульту (II). М. Gutierrez і співавт. [27] досліджували вплив дії цитиколіну, мезенхімальних стовбурових клітин та їхніх комбінацій на репаративні процеси, відновлення неврологічних функцій після інфаркту ГМ у щурів.

→ У проведеному дослідженні самці щурів лінії Sprague Dawley були розподілені на 5 груп:

- 1 Симуляція: операція без інфаркту.
- 2 Контроль: операція + інфаркт.
- 3 Цитиколін: операція + інфаркт + цитиколін внутрішньоочеревинно (500 мг/кг).
- 4 Мезенхімальні стовбурові клітини: операція + інфаркт + мезенхімальні стовбурові клітини внутрішньовенно ( $2 \times 10^6$  клітин).
- 5 Комбінація: операція + інфаркт + мезенхімальні стовбурові клітини внутрішньовенно ( $2 \times 10^6$  клітин) + цитиколін внутрішньоочеревинно (500 мг/кг).

Ефективність терапії оцінювали через 24 год і 14 днів на підставі неврологічного дослідження, магнітно-резонансної томографії, морфологічного дослідження із забарвленням гематоксиліном еозином, а також імуногістохімічних методів. У групах цитиколіну, мезенхімальних стовбурових клітин і комбінованої терапії спостерігалася менша вираженість неврологічних порушень порівняно з контрольними групами ( $p < 0,05$ ). Відмінностей між терапевтичними групами не спостерігалася. Також не було відзначено зменшення обсягу інфаркту мозку на тлі будь-якої терапії. Водночас імуногістохімічні методи дослідження свідчили про підвищення активності нейрогенезу й ангиогенезу і в перинфарктній зоні на тлі терапії. Використання цитиколіну сприяло зниженню запальної відповіді. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що цитиколін і мезенхімальні стовбурові клітини мають зіставну ефективність щодо відновлення неврологічних функцій після інфаркту мозку. В основі цього ефекту лежать зменшення загибелі нейронів і стимуляція репаративних процесів ГМ. Комбінована терапія (цитиколін + мезенхімальні стовбурові клітини) виявилася найефективнішою.

Цитиколін пройшов численні дослідження на здорових добровольцях і пацієнтах із церебральною ішемією. Показано, що препарат має хороший профіль переносимості та безпеки [21, 28]. Ці результати мають важливе практичне значення, оскільки розширюють терапевтичні можливості реабілітації пацієнтів після інсульту. Проведені дослідження свідчать про доцільність використання цитиколіну в разі II та при хронічній церебральній ішемії, що супроводжується когнітивними порушеннями.

Клінічні дослідження цитиколіну свідчать про безпеку цього препарату за різних неврологічних захворювань [21]. Препарат показав свою ефективність при II, про що свідчить метааналіз 10 досліджень за участю 2279 пацієнтів [28, 29]. Показано, що в хворих, які отримували цитиколін, рівні смертності та інвалідизації були достовірно меншими, що мало, зокрема, і сприятливий економічний ефект [30].

Проведений об'єднаний аналіз [28] даних свідчить, що відновлення через 3 міс було досягнуто у 25,2% пацієнтів, яким призначали цитиколін, а також у 20,2% учасників, котрі отримували плацебо. Ефективність цитиколіну відзначали також за тривалості терапії 6 тиж. Однак передбачається, що триваліше лікування чинить більшу дію [31].

В основі сприятливого ефекту цитиколіну щодо неврологічних функцій лежить збільшення кількості ендотеліальних стовбурових клітин у результаті впливу препарату на репаративні процеси [32].

Згідно з Кокранівським оглядом [33], цитиколін чинить позитивний ефект при когнітивних і поведінкових розладах, пов'язаних із хронічними захворюваннями ГМ, особливо ішемічного генезу, в літніх пацієнтах.

У клінічному дослідженні ефективності цитиколіну при постінсультних когнітивних порушеннях критерієм включення був первинний характер інсульту [34]. Нейропсихологічне тестування проводилося через 6 тиж ( $\pm 3$  дні), 6 ( $\pm 7$  днів) та 12 міс ( $\pm 14$  днів) після інсульту. Всі хворі отримували лікування цитиколіном у дозі 2 г/добу до 6 тиж, а половина вибірки – цитиколін (1 г/добу) протягом 12 міс. Зв'язок проведеної терапії та когнітивних функцій оцінювався методом логістичної регресії. У дослідженні брали участь 347 пацієнтів, середній вік яких становив 67,2 року. 172 учасники (49,6%) отримували цитиколін протягом 12 міс. Порівнювані групи були зіставними за статтю, віком і рівнем освіти. За час спостереження померло 38 пацієнтів, у 49 хворих відзначалися повторні судинні події. 54 пацієнти виійшли зі спостереження. Достовірної різниці між порівнюваними групами за вищезазначеними параметрами не спостерігалася. У 4 хворих (2,33%) були небажані явища, пов'язані з цитиколіном, що зумовило скасування терапії у 2 випадках. Через 6 міс після інсульту в 43,5% пацієнтів відзначалися порушення пам'яті, у 31,5% – порушення сприйняття та візуально-просторових функцій, у 40,5% – порушення уваги, керувальних функцій, у 54,8% – психомоторна сповільненість, у 34,5% – розлади мовлення, у 24,5% – порушення орієнтування в часі.

У хворих, які не отримували лікування цитиколіном, поширеність порушень уваги, керувальних функцій та орієнтування в часі була достовірно більшою. Через 12 міс після інсульту в 40,5% пацієнтів зберігалася порушення пам'яті, у 29,5% – порушення сприйняття та візуально-просторових функцій, у 39,5% – порушення уваги, керувальних функцій, у 52% – психомоторна загальмованість, у 33% – порушення мовлення, у 20% – порушення орієнтування в часі. Водночас відмінності між групою цитиколіну та контрольною групою залишалися достовірними. Автори дійшли висновку, що в хворих із первинним II лікуванням цитиколіном протягом 12 міс є безпечним та ефективним щодо когнітивних порушень, що пояснюється нейрорепаративними властивостями препарату, а також його впливом на ацетилхолінергічну систему. Вплив цитиколіну на когнітивні функції зберігався після року спостереження.

Інфаркт ГМ – важливий фактор ризику розвитку когнітивних порушень та деменції судинного генезу (Jaillard et al., 2010).

Продовження на стор. 32.



## Розширення терапевтичних можливостей реабілітації пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом

Продовження. Початок на стор. 31.

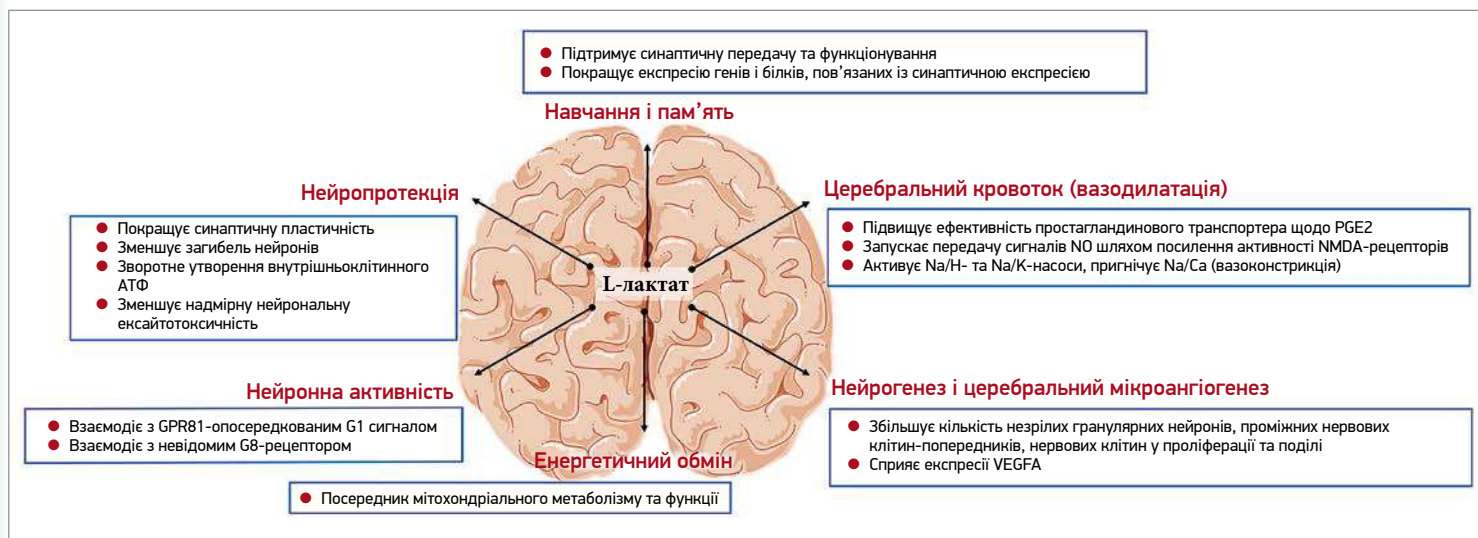


Рис. Можливі механізми впливу L-лактату на мозок

У цьому контексті J. Alvarez-Sabín і співавт. (2013) провели дослідження з метою оцінки профілю безпеки й ефективності тривалого введення цитиколіну для зменшення когнітивного погіршення в осіб з ІІ в анамнезі. Когнітивні функції поліпшилися через 6 та 12 міс після інсульту серед усіх пацієнтів; найкращі результати спостерігалися в разі тестування уваги та функції часової орієнтації [26].

Надалі автори опублікували результати зазначеного дослідження після 2 років лікування цитиколіном (Alvarez-Sabín et al., 2016). Вік і відсутність терапії цим препаратом були пов'язані з гіршою якістю життя. Використання цитиколіну сприяло значущому поступовому поліпшенню когнітивного статусу під час спостереження [26].

Інші дослідники також повідомили про корисні ефекти цитиколіну при лікуванні когнітивних порушень після інсульту (Lobjanidze et al., 2010; Maslarov, 2016). J. Leon-Carrion і співавт. (2000) спостерігали позитивні ефекти цитиколіну в серії випробувань щодо посттравматичних порушень пам'яті [26].

Активно вивчається ефект цитиколіну щодо рухових порушень після інсульту. У 1980 р. T. Hazama та співавт. [35] опублікували результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності цитиколіну при постінсультній геміплегії. У випробуванні брали участь 165 пацієнтів з інсультом тривалістю від 3 до 51 міс (у середньому 6 міс). Усі хворі проходили необхідні реабілітаційні заходи. Крім того, 55 пацієнтів отримували високу дозу цитиколіну (1 г/добу протягом 8 тиж), 56 учасників – меншу дозу цитиколіну (250 мг/добу впродовж 8 тиж), а 54 хворих – плацебо. Поліпшення не менше ніж на 1 бал за шкалою рухових порушень на 4-му та 8-му тиж спостереження відзначалися в 44,4 та 53,3% пацієнтів відповідно, яким призначали високу дозу цитиколіну, а також у 29,3 і 54,8% хворих, котрі отримували здебільшого низьку дозу цитиколіну. В групі плацебо покращення спостерігалося в 29,3 та 31,8% учасників відповідно. Відмінність між активною терапією та контрольною групою досягала статистичної значущості на 8-му тиж спостереження ( $p=0,006$ ). Автори дійшли висновку, що цитиколін сприяє відновленню рухових функцій у пацієнтів із геміплегією.

Вплив лікування цитиколіном на рухові функції досліджувався також S. Ueda та співавт. [36]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні брали участь 258 пацієнтів, які перенесли інсульт у термін від 4 тиж до 1 року перед включенням. Хворим призначали цитиколін (1 г/добу протягом 8 тиж) або плацебо разом зі стандартними

реабілітаційними заходами. На тлі застосування цитиколіну поліпшення функції верхньої кінцівки не менше ніж на 1 бал за 12-бальною шкалою рухових порушень відзначалося у 67,8%, а на тлі плацебо – в 55,4% випадків ( $p=0,047$ ). Препарат продемонстрував задовільний рівень безпеки та переносимості. Автори дійшли висновку, що цитиколін сприяє покращенню рухових функцій у пацієнтів із постінсультною геміплегією при використанні одночасно із традиційними реабілітаційними заходами.

Метааналіз вищезазначених досліджень ефективності цитиколіну при рухових розладах свідчить про високу ефективність його застосування в дозі 1 г/добу протягом 8 тиж для відновлення рухових функцій у верхній кінцівці.

F. Iranmanesh та A. Vakilian [37] досліджували ефективність цитиколіну при рухових порушеннях унаслідок нетравматичного внутрішньомозкового крововиливу. В подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні брали участь 32 пацієнти з геморагічним нетравматичним супратенторіальним крововиливом. Їх розподілили на 2 групи по 16 осіб. Перша група отримувала лікування цитиколіном (250 мг внутрішньовенно 2 р/добу) протягом 14 діб, другій призначили плацебо. В пацієнтів вимірювали м'язову силу до лікування та через 3 міс терапії. Групи були зіставними за віком, статтю та обсягом гематоми. Статистичний аналіз проводився методом Манна – Уїтні. Половина пацієнтів – чоловіки. Середня м'язова сила в обох групах до лікування становила 2,5 бала, а на тлі терапії – 4 бали в групі цитиколіну, 3,12 – у групі плацебо. Відмінність між терапевтичними групами була достовірною ( $p=0,019$ ). Отже, цитиколін може бути ефективним щодо рухових розладів у хворих із внутрішньомозковим крововиливом.

Варто зазначити, що дослідження, проведене на сьогодні, надали нові знання про позитивну роль лактату в багатьох нейрофункціях і деяких захворюваннях мозку. Лактат регулює різноманітні функції мозку: зокрема, впливає на навчання та пам'ять, церебральний кровоток, нейрогенез, церебральний мікроангіогенез, енергетичний обмін, активність нейронів, а також чинить нейропротекторну дію (рис.) [38].

Лактат бере участь у координації різних функцій мозку як у здоровому, так і в хворому станах. Задіяні механізми є набагато складнішими, ніж вважалося спочатку. L-лактат не лише є енергетичним субстратом, а й також діє як гормоноподібна речовина (лактормон) у регуляції нижніх каскадних сигнальних шляхів [38].

Транспорт лактату через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) забезпечують монокарбоксилатні транспортери. Процес двобічного руху лактату між кров'ю та мозком є важливим для метаболізму мозку, особливо в умовах обмеженого надходження глюкози або під час інтенсивної нейронної активності.

Лактат – це не просто продукт метаболізму; він також слугує важливим енергетичним субстратом для нейронів. За деяких умов, як-от інтенсивні фізичні вправи чи гіпоглікемія, лактат може бути важливим паливом для мозку, що особливо підкреслює важливість його здатності перетинати ГЕБ [39].

Також на етапі відновлення в пацієнтів із перенесеним ІІ є важливим використання методів покращення припливу кисню та поживних речовин до мозку, щоб нейрони, яким загрожувала смерть, могли вижити. Саме для цього давно застосовують у практичній медицині розведення крові (гемодилію) – як у вигляді водного навантаження (посилене пиття), так і парентерального введення водно-електролітних і плазмозамінних розчинів. Гемодилію може бути досягнута кровопусканням, введенням розчинів

у вигляді інфузій чи шляхом комбінації обох методів. Розчини, які використовуються при гемодилію, можуть бути сольовими та колоїдними. Колоїдні розчини, які складаються з більшості нерозчинних молекул і призначення яких – збереження інтраваскулярної рідини, є ефективнішим засобом гемодилію.

Методика гемодилію залежить від початкового стану, зокрема об'єму циркулювальної крові. За початкової нормоволемії для отримання гемодилію необхідна попередня ексфузія відповідного об'єму крові з одночасним замісним переливанням розчинів (ізоволемічна гемодилію, ІГ). При початковій гіповолемії замісні розчини переливають без кровопускання (гіперволемічна гемодилію, ГГ).

У дослідженні Ю.І. Маланкевич і співавт. (2018) проаналізовано ефективність усунення гемоконцентрації у 212 хворих із судинною й іншою патологією, що лікувалися в ангіоневрологічному відділенні клініки нейрохірургії та неврології. Відбір пацієнтів для включення до обстеження проводився на підставі анамнестичних даних, клінічних і лабораторних показників, інструментальних методів обстеження, зокрема комп'ютерної томографії ГМ, електроенцефалографії. Враховували вік, стать, основне захворювання, наявність ознак гемоконцентрації, зміни лабораторних показників при посиленому питному режимі, ІГ, ГГ.

Після проведення ГГ або ІГ спостерігалися нормалізація показників гемоглобіну, гематокриту, зниження протромбіну, незначне підвищення тромбоцитів без суттєвих змін електролітного обміну.

Відзначалося, що порушення реологічних властивостей крові з тенденцією до гемоконцентрації є найхарактернішим для пацієнтів віком 40-50 років чоловічої статі з ІІ та наслідками перенесеного ІІ. Питний режим недостатньо ефективний за такої патології. У таких випадках показана ГГ чи ІГ. За неефективності ГГ доцільно застосовувати ІГ, що ефективна навіть у разі одного сеансу. Також зазначено, що застосування цих методів лікування є безпечним [40].

**Проведені клінічні дослідження в пацієнтів з ІІ показали, що цитиколін покращує функціональне відновлення, прискорює реабілітацію цих хворих, має задовільний профіль безпеки та переносимості. Використання цитиколіну є доцільним за ІІ, а також хронічної церебральної ішемії, що супроводжується когнітивними порушеннями. Застосування ІГ розчинами із цитиколіном і лактатом має важливе практичне значення, оскільки розширює терапевтичні можливості реабілітації пацієнтів після інсульту.**

Список літератури знаходиться в редакції.  
Підготувала **Олена Костюк**

### ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні розчин для інфузій зі збалансованим вмістом електролітів, цитиколіном і лактатом представлений компанією «Юрія-Фарм» під назвою Нейроцитин®. Препарат рекомендований для проведення парентерального застосування в лікуванні таких станів, як:

- інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, ускладнення та наслідки порушень мозкового кровообігу;
  - черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки;
  - неврологічні порушення (когнітивні, сенсорні, моторні) внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів.
- Нейроцитин® діє комплексно на передачу нервового імпульсу (за рахунок унікального складу – електролітів, цитиколіну та лактату), відновлюючи когнітивні, сенсорні й моторні функції ЦНС. Застосування препарату Нейроцитин® у терапії:
- сприяє збереженню загального водно-електролітного балансу та кровотоку в головному мозку;
  - забезпечує енергетичну підтримку тканин мозку та коригування метаболічного ацидозу в умовах ішемії завдяку лактату в складі;
  - сприяє швидшій функціональній реабілітації пацієнтів за рахунок максимальної добової дози цитиколіну.
- Нейроцитин® призначений для внутрішньовенного (в/в) введення. Рекомендована доза для дорослих становить 50-200 мл/добу у формі крапельного в/в вливання (40-60 крапель/хв). При гострих і невідкладних станах максимальний терапевтичний ефект досягається при застосуванні в перші 24 години. Дози препарату та термін лікування залежать від тяжкості уражень мозку та визначаються індивідуально.



новинка



# Корвалтаб® Експрес краплі

**ЗДОРОВИЙ СПОКІЙ.  
ТУРБОТА ПРО РОБОТУ СЕРЦЯ.**

**Корвалтаб® Експрес краплі\*:**

- ♥ для підтримки серцево-судинної системи
- ♥ при нервовому напруженні та стресових ситуаціях

\* Адаптовано з інформаційного листа щодо властивостей компонентів дієтичної добавки «Корвалтаб® Експрес».  
Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтесь з інформаційним листом та проконсультуйтеся з лікарем. Корвалтаб® Експрес. № 3/28-А-445-23-347 від 20.06.2023 р.  
Найменування та місцезнаходження виробника: ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна, 12430, Житомирська обл., Житомирський район, с. Станишівка, вул. Корольова, будинок 4, тел.: +38 0412 48-11-31. Найменування та місцезнаходження оператора ринку (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, будинок 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

 **acino**



# Швидке полегшення, тривалий ефект: новий підхід до управління стресом

Стрес виникає тоді, коли вплив довкілля, фізичні та/або психологічні вимоги перевищують наявні ресурси для того, щоб відповісти на ситуацію, що виникла. Запропоновано застосовувати двокомпонентну модель стресу, яка включає реактивність – період максимальної потужності стресової реакції, що спостерігається одразу чи невдовзі після впливу основних стресорних чинників, а також відновлення – період повернення до початкового стану після завершення стресової реакції (Smyth J.M. et al., 2023). Стрес асоціюється із дисбалансом гормонів та низкою розладів (рис. 1).

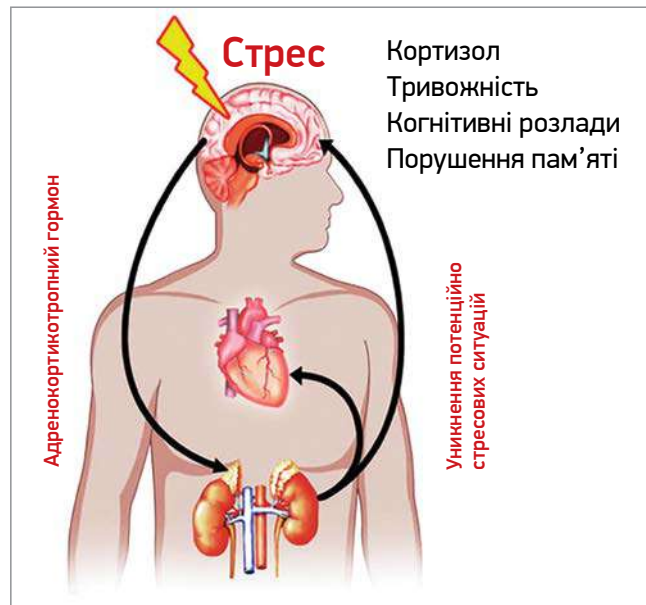


Рис. 1. Відповідь організму людини на стрес (Hinds J.A., Sanchez E.R., 2022)

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, стрес наявний у щоденному житті 90% населення світу (WHO, 2004). Тривале перебування у стані стресу погіршує стан здоров'я людини, її емоційний стан, здатність до соціальних взаємодій, працездатність (Kurebayashi L.F. et al., 2016).

Важливим етіологічним чинником стресу в наш час є активна диджиталізація, яка впливає на нас 24 год/добу 7 днів/тиж. Окрім несприятливого впливу диджиталізації, виокремлюють 5 провідних стресорів сучасного світу: постійний поспіх і нестача часу, ізоляція від інших людей, малорухливий спосіб життя, низька якість сну та невпевненість у завтрашньому дні. Значна поширеність цих факторів дозволяє називати стрес епідемією нашого часу (Murad H., 2023).

Протягом майже 2 років на українців діє додатковий потужний чинник стресу – війна, яка спричиняє збільшення частоти виявлення посттравматичних стресових розладів (ПТСР). За даними Т. Karatzias і співавт. (2023), у 25,9% учасників дослідження, котрі постраждали від війни в Україні, спостерігалися діагностичні критерії ПТСР, а у 14,6% – складного ПТСР. Дослідження стратегій, які використовують для усунення стресу українські біженці в Польщі, показало, що 53% намагаються відволіктися, займаючись справами, 48% заспокоюють себе тим, що справи могли б піти і гірше, 32% моляться, 15% приймають заспокійливі препарати, а 3% зловживають алкоголем, нікотинном чи іншими засобами. Однак було виявлено, що ні молитви, ні заспокійливі засоби не мали жодного зв'язку з рівнями депресії та тривожності й частотою виявлення ПТСР (Dlugosz P., 2023).

Стрес не лише асоціюється з депресією, тривожністю, а й чинить потужний несприятливий вплив на різні системи і функції організму (насамперед на нервову, кардіоваскулярну, а також імунну, ендокринну, травну системи та когнітивну функцію).

Вже з 1960-х рр. не викликає сумнівів, що стрес здатен спричинити функціональні зміни в центральній нервовій системі (McEwen B.S. et al., 1968), а подальші дослідження довели, що не лише функціональні, а й навіть структурні (Lupien S.J. et al., 2009). Так, хронічний стрес зумовлює часткову атрофію мозку і зменшення його маси (Sarahian N. et al., 2014). Обумовлені стресом структурні зміни спричиняють порушення відповіді на стрес, погіршення когнітивних процесів (навчання, ухвалення рішень, концентрація уваги) та різних видів пам'яті. Негативні ефекти притаманні як гострому, так і хронічному стресу (Yaribeygi H. et al., 2017; Lupien S.J. et al., 2009).

Зв'язок стресу з погіршенням функціональної активності імунної системи також вивчається вже давно, причому думка експертів є одноставною: люди в стані стресу хворіють частіше (Khansari D.N. et al., 1990). Перші спостереження щодо цього питання сягають часів Давньої Греції, коли Гален зауважив, що жінки в стані суму та меланхолії (можна сказати, відповідників стресу) частіше хворіють на ракові новоутворення, ніж жінки з позитивним ставленням до життя (Reiche E.M. et al., 2004). Дослідження часів ранніх 1920-х рр. виявили, що емоційний стрес зменшує активність фагоцитів у хворих на туберкульоз, погіршуючи перебіг хвороби (Ishigami T., 1919). Сучасні випробування пояснюють вплив стресу на імунітет тим, що біохімічні медіатори стрес-реакції здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр, регулюючи імунну функцію та секрецію гормонів (Khansari D.N. et al., 1990). Тяжкий стрес знижує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів і природних кілерів, що зумовлює розростання злоякісних клітин, їхню генетичну нестабільність та розростання пухлини (Reiche E.M. et al., 2004).

Вплив стресу на серцево-судинну систему є дво-спрямованим і може мати як стимулювальну, так й інгібувальну природу (Engler M.B., Engler M.M., 1995). Спричинена стресом надмірна активація симпатичної нервової системи зумовлює пришвидшення серцебиття, збільшення сили скорочень міокарда, дилатацію артерій скелетних м'язів водночас зі звуженням вен, скорочення артерій селезінки та нирок, зменшення екскреції натрію нирками (Herd J.A., 1991). Натомість активація парасимпатичної нервової системи здатна сповільнити чи навіть повністю зупинити серцебиття, зменшити скоротливість серцевого м'яза, зумовлювати периферійну вазодилатацію й артеріальну гіпотензію (Cohen H. et al., 2000). Через посилення агрегації тромбоцитів і зміну функції ендотеліальних клітин стрес підвищує ризик тромбозів та ішемії (Rozanski A. et al., 1999). Психологічні стреси безпосередньо підвищують ризик розвитку інфаркту міокарда, а також сприяють нездоровому способу життя, як-от зловживанню алкоголем та курінню (Yaribeygi H. et al., 2017).

В аспекті впливу на травну систему стрес може знижувати чи, навпаки, посилювати апетит, змінювати типові патерни харчування та погіршувати

функцію шлунково-кишкового тракту загалом. Останнє відбувається за рахунок посилення процесів запалення, сповільнення спорожнення шлунка водночас із посиленням моторної функції кишечника, збільшення проникності стінки кишечника, впливу на кислото- та слизоутворювальну функцію шлунка (Yaribeygi H. et al., 2017). Зі стресом асоціюється низка запальних захворювань травного тракту, зокрема хвороба Крона та виразкова хвороба (Hommes D. et al., 2002), а також синдром подразненого кишечника (Gonsalkorale W. et al., 2003).

Експериментальні та клінічні дослідження підтвердили численні зв'язки між стресом і функціонуванням імунної системи. Ці зв'язки можуть бути різноспрямованими, оскільки залежно від супутніх факторів стрес здатен активувати чи сповільнювати ендокринні процеси, асоційовані з гіпоталамусом, гіпофізом, наднирковими залозами, адренергічною системою загалом, статевими залозами, щитоподібною залозою (Yaribeygi H. et al., 2017). Навіть мінімальний стрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, від якої залежать декілька гормон-секретувальних систем (Sapolsky R.M., 2002).

Отже, впливи стресу на організм стосуються практично всіх систем органів та аспектів їхнього функціонування. Зміни є найнесприятливішими в разі сильного та тривалого стресорного впливу. Лікарям слід приділяти більшу увагу ролі стресу у виникненні та перебігу хвороб пацієнта, пропонуючи як немедикаментозну, так і медикаментозну корекцію стресової реакції (Yaribeygi H. et al., 2017).

Із цієї метою часто застосовується Корвалтаб®, а нещодавно в лінійці цих засобів з'явилися краплі Корвалтаб® Експрес – нова рідка формула добре відомого лікарям і пацієнтам засобу.

Відповідно до інформаційного листа щодо властивостей компонентів дієтичної добавки Корвалтаб® Експрес, цей засіб містить настоянку плодів глоду (*Crataegi fructus*), настоянку пустирника (трави собачої кропиви – *Leonuri cardiaca herba*), настоянку кореня валеріани (*Valeriana radix*), настоянку півонії (*Paeoniae*).

Біологічно активні речовини (БАР), що містяться в плодах глоду, включають урсолову, хлорогенову, виннокам'яну, кавову і лимонну кислоти, β-ситостерини, сапоніни, флавоноїди, каротини, вітаміни А, С, Р. БАР глоду чинять здебільшого кардіотонічну дію, тобто сприяють покращенню роботи міокарда, запобігають його передчасній перевтомі. Крім того, вони підтримують нормальне функціонування серця в умовах аритмій. Настоянка плодів глоду сприяє розширенню коронарних судин і судин головного мозку, сприяючи поліпшенню постачання киснем міокарда та церебральних нейронів. Цей ефект пов'язаний з наявністю в рослині тритерпенових сполук, флавоноїдів та антиоксидантів, які мають гіпотензивні, кардіопротекторні та спазмолітичні

Продовження на стор. 36.



## Швидке полегшення, тривалий ефект: новий підхід до управління стресом

Продовження. Початок на стор. 35.



Рис. 2. Півонія, її корінь та хімічна структура однієї з БАР – пеоніфлорину (Chen Y.F. et al., 2016)

властивості. БАР плодів глоду сприяють підтримці нормального рівня холестерину в крові та зміцненню стінок судин і капілярів.

БАР трави кропиви собачої містять ефірні олії, сапоніни, дубильні речовини, алкалоїд леонурун. Ці речовини сприяють зменшенню процесів збудження в центральній нервовій системі, нормалізують артеріальний тиск і процеси сну, посилюють ефекти інших седативних та снодійних засобів. Результати досліджень свідчать, що кропива собача сприяє стабілізації серцевого ритму, чинить спазмолітичну та гіпотензивну дію, забезпечує підтримку нормоглікемії, нормохолестеринемії.

БАР коренів і кореневища валеріани містять ефірні олії (0,2-3,5%) та валепотріати (0,5-1%). Активні складники валеріани сприяють зниженню збудливості центральної нервової системи, напруження та дратівливості при психічному перенавантаженні, розумовій втомі; чинять седативну, снодійну, спазмолітичну дію.

БАР півонії містять дубильні речовини (8,8%), флавоноїди (1,39%), глікоїридоїди, саліцилову кислоту (0,07-1,02%), метилсаліцилат (0,66%), бензойну кислоту, ефірні олії (0,14-1,59%), сапоніни, ситостерин, пеоніфлорин, сліди алкалоїдів і барій, цинк, селен (рис. 2). Надземна частина рослини містить дубильні речовини, флавоноїди, іридоїди, сліди алкалоїдів та аскорбінову кислоту, а квітки – кверцетин, кемпферол, ранункулатин і флавесцетин. Сполуки, що містять півонія, мають седативні та антиоксидантні властивості.

Важливим активним складником півонії є пеонол. Ця сполука пригнічує вироблення запальних факторів, покращує ліпідний метаболізм за рахунок індукції активності ліпази та пригнічення синтезу ліпідів, запобігає утворенню пінистих клітин, пригнічуючи зворотний транспорт холестерину, зменшує накопичення в клітинах активних форм кисню, підсилює автофагію, запобігає агрегації тромбоцитів (Wu M. et al., 2021). Багатофакторні впливи різних сполук екстракту півонії дозволяють фітопрепаратам на його основі чинити спектр вагомих позитивних ефектів у кардіоваскулярній системі (рис. 3) (Tan Y.Q. et al., 2020).

Дієтичну добавку Корвалтаб® Експрес вживають з метою покращення функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи, підтримки серцево-судинної системи при нервовому



Рис. 3. Кардіотропні ефекти кореня півонії

напруженні, стресових ситуаціях. Комплексна дія складових сприяє покращенню загального самопочуття, якості сну та фізичної працездатності.

**!** Лікарська форма крапель дозволяє значну гнучкість у дозуванні на відміну від таблетованих форм: відраховуючи необхідну кількість крапель, можна адаптувати дозу відповідно до індивідуальних потреб кожного пацієнта. Літературні дані свідчать, що рідкі засоби – гідна альтернатива таблеткам в осіб похилого віку, які можуть мати утруднене ковтання. Краплі Корвалтаб® Експрес прості в застосуванні, характеризуються приємними органолептичними властивостями, що забезпечує високу прихильність пацієнтів до вживання цього засобу.

Корвалтаб® Експрес можна застосовувати протягом тривалого часу, оскільки цей засіб не містить фенобарбіталу, здатного спричинити звикання і низку побічних ефектів (Lewis C.B., Adams N., 2022). Окрім того, Корвалтаб® Експрес може застосовуватися як перший етап корекції стресової реакції до призначення потужніших синтетичних засобів. Важливо, що за рахунок рослинного складу засіб має сприятливий профіль переносимості,

оскільки відомо, що значна кількість пацієнтів надає перевагу фітопрепаратам через побічні ефекти хімічних засобів (Shahrajabian M. et al., 2020). Синтетичні побічні дії антидепресантів та ансіолітиків включають головні болі, сексуальну дисфункцію, виникнення залежності, судомні напади, суїцидальну поведінку. За умови застосування рослинних засобів за тих самих показань побічні дії зустрічалися практично вдвічі рідше (Kenda M. et al., 2022).

Корвалтаб® Експрес слід вживати по 10-20 крапель, попередньо розчинивши в 50 мл води, 3 р/день за 15 хв перед вживанням їжі чи за рекомендацією лікаря. За потреби можна запивати достатньою кількістю води.

### Корвалтаб® Експрес доцільно рекомендувати в таких клінічних ситуаціях:

- зумовлені стресом тахікардія та артеріальна гіпертензія;
- суб'єктивне відчуття нервового перенапруження;
- суб'єктивне відчуття нестабільності, нервою;
- постійна легка тривожність, спричинена хронічним стресом;
- періодичне безсоння;
- зниження розумової та фізичної працездатності;
- надмірна дратівливість унаслідок нервового перенапруження;
- потреба в седативній та кардіотонічній дії у поліморбідного пацієнта, який отримує значну кількість фармакологічних препаратів;
- потреба в заспокоїливому засобі без умісту фенобарбіталу;
- соматоформна автономна дисфункція;
- потреба в підтриманні фізіологічного стану центральної нервової системи, вегетативної нервової системи та серцево-судинної системи в умовах стресу;
- бажання пацієнта отримувати для полегшення симптомів нервового напруження рослинний засіб зі сприятливим профілем переносимості.

### Висновки

Через вплив низки факторів сучасного життя та насамперед війни зростає кількість хвороб, опосередкованих стресовими реакціями. Швидке усунення стресу дозволяє уникнути віддалених ускладнень з боку різних систем організму (насамперед нервової та серцево-судинної), зберегти здоров'я на тривалий час. Унікальні переваги крапель Корвалтаб® Експрес (багатокомпонентний рослинний склад, зручна рідка лікарська форма, приємні органолептичні властивості) виводять цей засіб на провідну позицію на етапі первинної медичної допомоги при різнопланових стресових реакціях та нервово-розумовому перевантаженні. Слід зауважити, що Корвалтаб® Експрес може бути корисний і самим лікарям, щоб усунути симптоми стресу та в подальшому уникнути вигорання, яке є надзвичайно поширеним серед працівників охорони здоров'я.

Підготувала Лариса Стрільчук



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

## Шановні читачі!

## Оформити передплату на наші 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, UA63351005000026004629765000

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, тиреоїдологія, 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

## 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, UA25351005000026007628853200

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)



ДАЙДЖЕСТ

## НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Вперше на 3D-принтері створено функціональну  
тканину людського мозку

Команда вчених Університету Вісконсину в Медісоні (США) створила першу тканину мозку, надруковану на 3D-принтері, яка може рости та функціонувати як справжня. Це досягнення має важливе значення для вчених, які вивчають мозок і працюють над лікуванням широкого спектра неврологічних розладів і розладів нервової системи, як-от хвороба Альцгеймера та Паркінсона. Це може бути надзвичайно потужною моделлю, яка допоможе зрозуміти, як усі клітини та частини мозку людини пов'язані між собою. Винахід може змінити погляд на біологію стовбурових клітин, нейронауку та патогенез багатьох неврологічних і психіатричних розладів.

Замість використання традиційного підходу до 3D-друку – укладання шарів вертикально – дослідники виклали їх горизонтально. Вони помістили клітини мозку, нейрони, вирощені з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, у більш м'який, ніж у своїх попередніх спробах, біочорний гель. Тканина все ще має достатню структуру, щоби триматися, але вона досить м'яка, що дозволяє нейронам прорости один в одного й почати проводити імпульси. Утворена структура залишається відносно тонкою, і це полегшує отримання достатньої кількості кисню та поживних речовин із середовища росту.

Друковані клітини проходять через середовище, утворюючи зв'язки всередині кожного друкованого шару, а також між шарами, продукуючи цілі мережі, які можна порівняти з людським мозком. Нейрони спілкуються, надсилають сигнали, взаємодіють один з одним за допомогою нейромедіаторів і навіть утворюють правильні мережі з допоміжними клітинами, доданими до надрукованої тканини. Техніка друку забезпечує точність – контроль над типами та розташуванням клітин, – чого немає в органідах мозку, мініатюрних органах, які використовуються для його вивчення. Органоїди ростуть із меншою організованістю та контролем.

Роздруковану тканину мозку можна застосовувати для вивчення сигналів між клітинами при синдромі Дауна, взаємодії між здоровою тканиною та сусідньою, ураженою хворобою Альцгеймера, тестування нових препаратів-кандидатів або навіть спостереження за ростом мозку. Нова техніка друку також має бути доступною для багатьох лабораторій. Вона не потребує спеціального обладнання для біодруку чи методів культивування, щоби зберегти тканину здоровою, і готові структури можна глибоко вивчати за допомогою мікроскопів, стандартних методів візуалізації та електродів, які вже поширені в цій галузі.

Джерело: [https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(23\)00439-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590923004393%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(23)00439-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590923004393%3Fshowall%3Dtrue)

Вплив навіть помірного рівня радону пов'язаний  
із підвищеним ризиком інсульту

Радон – це природний радіоактивний газ, який утворюється, коли такі метали, як уран або радій, розкладаються у скелях і ґрунті. Газ може потрапити в будинки через тріщини в стінах і підлозі підвалів, будівельні шви й щілини навколо труб. За даними департаменту охорони здоров'я США, радон – другий за частотою (після куріння) фактор, що спричиняє рак легень переважно бронхогенного (центрального) типу. Рак легень, спричинений радоновим опроміненням, є шостою за частотою причиною смерті від раку. Тепер нове дослідження показало, що вплив цього невидимого газу без запаху також пов'язаний із підвищеним ризиком інсульту.

Рівні газу можна виміряти лише за допомогою тестування. У науковій розвідці взяли участь 158 910 жінок середнім віком 63 роки, які не мали інсульту на початку дослідження. За ними спостерігали в середньому 13 років. Під час дослідження серед учасниць було 6979 інсультів. Щоби визначити концентрацію радону, дослідники пов'язали домашні адреси учасників із даними про концентрацію радону Геологічної служби США та Агентства з охорони навколишнього середовища США (EPA). EPA рекомендує: середня концентрація радону в приміщенні не має перевищувати чотири пікокурі на літр (пКі/л). Для таких високих концентрацій агентство рекомендує встановити систему пом'якшення.

Учасники були поділені на три групи. Перша група жила в будинках в районах, де середня концентрація радону була понад 4 пКі/л. Друга група жила в районах із середньою концентрацією від 2 до 4 пКі/л. Третя група – в районах із середньою концентрацією менше 2 пКі/л. У групі з найвищим опроміненням радоном було 349 інсультів на 100 000 людино-років, порівнюючи із 343 інсультами в середній групі та 333 інсультами у групі з найнижчим опроміненням. Після коригування таких факторів, як куріння, діабет і високий артеріальний тиск, дослідники виявили, що учасники першої групи мали на 14% більший ризик інсульту, порівнюючи з останньою групою. У середньої групи ризик був підвищений на 6%. Важливо відзначити, що вчені виявили підвищений ризик інсульту серед тих, хто піддавався впливу радону в концентраціях, що на 2 пКі/л нижче поточного порогу, визначеного для раку легень.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2024-01-exposure-moderate-radon-linked.html>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу [Health-ua.com](http://Health-ua.com)  
<https://health-ua.com>



# Ефективність та безпека призначення прегабаліну за тривожних розладів

**Тривожні розлади (ТР) – це біопсихосоціальні стани, пов'язані з узагальненими чи специфічними для ситуації відповідями на передбачувані загрози. Вони є одними з найпоширеніших психічних розладів (1,5-3,1%) (Kessler and Wang, 2008); зазвичай з'являються на ранньому етапі життя, характеризуються високим ступенем хронізації (середня тривалість складає >10 років) (Bruce et al., 2005) і підвищеним ризиком розвитку супутніх захворювань, як-от артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, деменція.**

Протягом останніх 30 років діагностичні критерії ТР еволюціонували завдяки послідовним діям Всесвітньої організації охорони здоров'я та Американської психіатричної асоціації, а також змінам у Міжнародній класифікації хвороб, діагностичних посібниках. Наразі більший акцент приділяється психічним симптомам надмірного занепокоєння та його негативним поведінковим наслідкам, менша увага – соматичним симптомам тривоги.

## Фармакотерапія ТР

Наявні методи лікування ТР зазвичай включають поєднання медикаментозних підходів і психотерапії. Серед лікарських засобів на сьогодні відомо про щонайменше пів дюжини різних класів препаратів, які, вочевидь, діють через різні механізми, а також є ефективними в лікуванні ТР. До них належать бензодіазепіни, антидепресанти, що впливають на моноамінергічні системи (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – ІЗСН), азапірони, гідроксизин, атипичні антипсихотики та прегабалін. Існують певні докази того, що відмінності в механізмі дії можуть бути пов'язані з різною ефективністю в лікуванні загальних симптомів, пов'язаних із тривожністю. Однак у жодному дослідженні вчені не оцінювали того, чи передбачає поява специфічних симптомів, пов'язаних із ТР, вираженішу відповідь на окремий клас препаратів.

## Прегабалін: механізм дії та переваги над іншими анксиолітичними препаратами

Одним із нових анксиолітичних препаратів, ліцензованих для лікування ТР у Європейському Союзі, є прегабалін. Він зменшує симптоми тривоги шляхом зв'язування з  $\alpha 2\delta$  субодиницею потенціалзалежного кальцієвого каналу P/Q-типу, що зумовлює зниження нейротрансмісії у збуджених нейронах (Mico and Prieto, 2012).

Механізм дії прегабаліну значно відрізняється від механізмів дії інших препаратів, схвалених для лікування ТР. Так, на відміну від бензодіазепінів, які діють шляхом посилення гальмівних процесів, прегабалін пригнічує збуджувальну активність нейронів. Ефективність та загальна переносимість прегабаліну при ТР були встановлені в серії рандомізованих досліджень, а також у подвійному сліпому дослідженні профілактики рецидивів. Згідно із цими дослідженнями, прегабалін не має ефекту дози-відповіді в діапазоні дозування 300-600 мг/добу (Bandelow et al., 2007; Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003; Kasper et al., 2009; Montgomery et al., 2006, 2008; Pohl et al., 2005; Rickels et al., 2005). Однак під час порівняння нижчої дози (150 мг/добу) з діапазоном дозування до 600 мг спостерігався ефект залежності від дози; для дози 150 мг/день відзначалося дещо нижче короткострокове покращення як загального

бала за шкалою Гамільтона для оцінки вираженості тривоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A), так і для показників сну (Bech et al., 2007).

У цих самих дослідженнях учені оцінювали час до терапевтичної відповіді, що включає два дуже різні клінічні запитання: якою є типова швидкість настання відповіді, а також відповідна тривалість лікування (без покращення), після чого клінічна відповідь мало ймовірна? Що стосується швидкості початку дії, то виявилось, що більшість пацієнтів із ТР, які отримували прегабалін, досягають клінічно значущого зниження симптомів тривоги на 7-й день лікування, що визначається  $\geq 30\%$  зниженням загального бала HAM-A порівняно з початковим рівнем (Fieve et al., 2004). В одному великому плацебо-контрольованому дослідженні гнучкої дози з оцінкою ефективності на 4-й день лікування прегабаліном продемонстровано значне покращення порівняно з венлафаксином XL і плацебо на 4-й день (Kasper et al., 2009). Про оцінку ефективності препарату на більш ранніх термінах вчені не повідомляли.

Дослідження питання стосовно того, що є адекватним початковим терміном призначення прегабаліну, було одним із цілей іншої роботи, в якій учені встановили, що помірно чи значне загальне покращення симптомів ТР на 2-му тижні лікування пов'язано з 5,3-кратним співвідношенням шансів для досягнення терапевтичної відповіді (Baldwin et al., 2012). І навпаки, тільки 1 з 4 осіб, які не досягли щонайменше 20% зниження рівня тяжкості симптомів до 2-го тижня, зрештою матимуть терапевтичну відповідь. Одним із потенційних клінічних наслідків цього аналізу є те, що відсутність клінічно значущого покращення до 2-го тижня має спонукати спеціалістів розглянути можливість збільшення дози прегабаліну чи переходу на альтернативну терапію. Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу, постійний ефект на користь прегабаліну в порівнянні з плацебо спостерігався у всьому спектрі тривожності, в т. ч. при генералізованому тривожному розладі, соціальній фобії, обсесивно-компульсивному розладі, при передопераційній тривожності, посттравматичному стресовому розладі (Hong et al., 2022).

## Ефективність прегабаліну при ТР із симптомами депресії

Тривожні та депресивні розлади відрізняються за клінічними проявами, факторами ризику, перебігом захворювання, нейробиологією (Fergusson et al., 2006; Kendler et al., 2007; Martin et al., 2010; Moffitt et al., 2007). Однак депресія, яка варіюється від субсиндромального симптому до великого депресивного розладу, ускладнює клінічний перебіг ТР у певний момент у більшості пацієнтів (Kessler et al., 1999). Наявність симптомів депресії у хворих із ТР пов'язана з більшою хронізацією та функціональними порушеннями, зниженою відповіддю на медикаментозну терапію, вищим ризиком

рецидиву (Clayton et al., 1991; Fawcett, 1990; Raparport et al., 2002). У пацієнтів із коморбідним ТР і великим депресивним розладом лікування прегабаліном (для ТР) потребує одночасного застосування антидепресантів. Окрім того, клініцисти можуть обрати варіант одночасного лікування тривожного та депресивного розладів за допомогою антидепресантів із групи СИЗС або ІЗСН (наприклад, дулоксетин, есциталопрам, пароксетин, венлафаксин), схвалених для обох показань.

Оскільки депресивні симптоми зазвичай виникають за ТР, під час проведення об'єднаного ретроспективного аналізу оцінено ефективність прегабаліну в підгрупі з вираженими симптомами депресії (Stein et al., 2009). У цьому аналізі підгрупи хворих із ТР із клінічно значущими симптомами депресії (загальний бал за шкалою оцінки депресії Гамільтона (HAM-D)  $> 15$ ; стан не відповідав критеріям великого депресивного розладу) проходили лікування різними дозами прегабаліну. Виявилось, що прийом препарату в дозах 450 і 600 мг/день спричиняв значне покращення сумарних показників HAM-A ( $p < 0,001$  для обох доз порівняно із плацебо) (Stein et al., 2009). Крім того, лікування прегабаліном у діапазоні дозування 150-600 мг/добу асоціювалося зі значним покращенням кінцевої точки порівняно із плацебо за обома балами HAM-D ( $p < 0,01$  для дози 150 мг;  $p < 0,001$  для доз 300-600 мг).

## Ефективність прегабаліну при ТР зі значним безсонням

Порушення сну – один із найпоширеніших симптомів тривожності, що зумовлює тяжке порушення загального стану, а також одна з основних скарг, яка є причиною звернення по медичну допомогу (Hamilton et al., 2007; LeBlanc et al., 2007; Wittchen et al., 2002). У зведеному аналізі рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням прегабаліну при ТР (Montgomery et al., 2009) 54% пацієнтів повідомили про помірно чи тяжке безсоння на початковому етапі, що визначається як  $> 4$  бали (з максимального бала 6) за шкалою HAM-D. Найбільша частка хворих із ТР повідомляла про скарги на великі труднощі із засинанням (29%) і пробудження рано вранці (14%) (Holsboer-Trachslers and Prieto, 2013). У підгрупі з високим рівнем безсоння лікування прегабаліном у діапазоні дозування 300-600 мг/добу було пов'язано зі значним покращенням показників сну (Montgomery et al., 2009). Поліпшення сну за прийому прегабаліну виявилось зіставним із тим, що спостерігалось в пацієнтів, які отримували високоактивні бензодіазепіни (лоразепам 6 мг/добу; алпразолам 1,5 мг/добу).

Схожі результати спостерігалися в 2 дослідженнях гнучкої дози прегабаліну в пацієнтів із ТР. У рандомізованому подвійному сліпому 8-тижневому випробуванні лікування прегабаліном суттєво покращило кінцеву точку фактора порушення сну HAM-D порівняно із плацебо та венлафаксином XL (Holsboer-Trachslers and Prieto,

2013; Kasper et al., 2009). Виявилось, що лікування прегабаліном зумовило значне покращення сну порівняно із плацебо, тоді як вплив венлафаксину на показники сну виявився схожим на ефект плацебо. Поліпшення фактора денної сонливості для прегабаліну, венлафаксину і плацебо становило  $-12,1$  проти  $-7,6$  проти  $-9,1$ ; незначний для всіх порівнянь) (Holsboer-Trachslers and Prieto, 2013).

Під час проведення іншої роботи вчені помітили, що порушення сну в пацієнтів літнього віку із ТР зменшується під час короткочасного лікування прегабаліном. У 8-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 66% хворих мали помірний або тяжкий рівень безсоння (Montgomery et al., 2008). Лікування прегабаліном асоціювалося зі значним покращенням сну, включаючи повну ремісію симптомів безсоння щонайменше в 40% пацієнтів (Holsboer-Trachslers and Prieto, 2013; Montgomery et al., 2008).

## Ефективність прегабаліну за ТР із соматичними симптомами

Психічні симптоми тривоги – ключові діагностичні критерії ТР, однак соматичні симптоми тривоги сприяють клінічній картині ТР і часто є основною причиною частих звернень по медичну допомогу (Ormel et al., 1994; Wittchen et al., 2002). У зведеному аналізі подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень III фази оцінено ефективність прегабаліну в лікуванні соматичних симптомів ТР (Lydiard et al., 2010).

На початку випробування більшість хворих повідомляли про соматичні симптоми (від легких до помірних); частка, яка повідомила про тяжкі чи дуже серйозні соматичні симптоми, була  $< 20\%$  для респіраторних (10%), сечостатевих (12%), серцево-судинних (13%), шлунково-кишкових симптомів (16%), а також  $\geq 20\%$  для вегетативних (20%) і соматичних м'язових симптомів (26%). Серед підгрупи пацієнтів, котрі повідомили про тяжкі чи дуже серйозні рівні соматичних м'язових симптомів, 64% також скаржилися на тяжкі або дуже серйозні рівні психічної напруги (Stein et al., 2009).

Короткострокове лікування фіксованими дозами прегабаліну асоціювалося зі зменшенням тяжкості соматичних симптомів на 35-65% при дозах 300-450 і 600 мг/день (Lydiard et al., 2010). Лікування прегабаліном пов'язувалося з найбільшим покращенням серцево-судинних, респіраторних, м'язових, шлунково-кишкових симптомів, а найменшим – сечостатевих і вегетативних. Прегабалін також продемонстрував значну ефективність як у дозах 300-450 мг/день, так і в дозах 600 мг/день у покращенні симптомів ТР у підгрупі пацієнтів із тяжкими чи дуже тяжкими симптомами ШКТ (Stein et al., 2009). Лікування бензодіазепінами не було значно ефективним у цій підгрупі.

## Ефективність прегабаліну при ТР у пацієнтів особливих підгруп

### Лікування пацієнтів літнього віку

Симптоми тривоги широко поширені в людей літнього віку; вони наявні в 15% людей віком  $> 60$  років (Kessler and Wang, 2008). Це пояснюється хронічним перебігом ТР, а частково тим фактом, що у 20% випадків ТР розвиваються саме в літньому



віці (Kessler et al., 2005). Було повідомлено про відносно небагато потужних рандомізованих досліджень, які оцінювали безпеку й ефективність ансіолітичної терапії ТР у людей літнього віку. Одними із препаратів, що найчастіше призначаються, залишаються бензодіазепіни (Gould et al., 2014), хоча їх застосування в людей літнього віку пов'язано з вищими ризиками для когнітивних функцій, пам'яті та психомоторних порушень (Madhusoodanan і Bogunovic, 2004).

Ефективним у цієї групи пацієнтів є призначення прегабаліну. Він добре переноситься; переважно (92%) виводиться нирками з мінімальним метаболізмом у печінці. Препарат має низький потенціал взаємодії між ліками при одночасному застосуванні з препаратами, які метаболізуються ферментами печінки цитохрому Р450 (СYP) (Brodie et al., 2005; Randinitis et al., 2003). Це особливо сприятливо для людей літнього віку, які часто приймають супутні ліки.

В рандомізованому 8-тижневому дослідженні прегабалін (150-600 мг/добу) продемонстрував значну ефективність у лікуванні пацієнтів із ТР, середній вік яких складав 72 роки (Montgomery et al., 2008). Значна ансіолітична ефективність спостерігалася із 2-го тижня; на неї не впливала наявність рівнів депресії чи тяжкості тривоги. Серйозніша базова тривога в цій популяції людей літнього віку була пов'язана з порушенням пам'яті та когнітивних функцій, а зменшення рівня тривожності під час лікування прегабаліном асоціювалося з помірним покращенням когнітивних функцій (Carrasco et al., 2007).

#### Лікування пацієнтів із рефрактерними формами

Часткова відповідь або її відсутність на фармакотерапію спостерігається майже в половині всіх пацієнтів із ТР (Hidalgo et al., 2007; Mitte et al., 2005). У нещодавньому дослідженні (Rickels et al., 2012) хворі з ТР, які не відповіли на щонайменше два призначення стандартної фармакотерапії, включаючи 8 тиж проспективного лікування СИЗС або ІЗЗСН, були рандомізовані подвійним сліпим методом для продовження лікування з додаванням прегабаліну. Виявилось, що в значно більшій частці пацієнтів, які отримували підсилювальну терапію прегабаліном, покращувалися показники за шкалою НАМ-А порівняно з тими, хто отримував тривалу монотерапію СИЗС або ІЗЗСН (48 проти 35%;  $p=0,015$ ). Учені відзначили таке: щоб підтвердити цей результат і визначити, які групи пацієнтів, стійких до лікування, ймовірно, отримають користь від переходу на альтернативні лікарські препарати, потрібно проведення додаткових досліджень.

#### Лікування пацієнтів, що потребують тривалого лікування

Через високий ступінь хронізації ТР дуже часто хворі потребують призначення підтримувальної терапії (Baldwin et al., 2014). Однак, незважаючи на хронічний перебіг і значне погіршення якості життя, що пов'язано з ТР, а також високу ймовірність рецидиву серед осіб, котрі одужали, немає рекомендацій щодо того, які препарати використовувати для тривалого лікування або якою є оптимальна тривалість довгострокового лікування. Через потенційні ризики, пов'язані з терапією бензодіазепінами, ці препарати зазвичай не рекомендують застосовувати як підтримувальну терапію (Baldwin et al., 2013).

Ефективність тривалого лікування прегабаліном оцінювали на основі результатів 6-місячного дослідження профілактики рецидивів в осіб із ТР від середнього до тяжкого ступеня. Курс лікування передбачав

прийом прегабаліну в дозі 450 мг/добу (Feltner et al., 2008). Лікування прегабаліном ( $n=168$ ) пов'язувалося зі значною ( $p<0,0001$ ) затримкою часу до рецидиву порівняно із плацебо ( $n=170$ ) і суттєвим збереженням покращення симптомів тривоги ( $p=0,0001$ ).

#### Безпека прийому прегабаліну

Лікування прегабаліном загалом добре переносилося в добовій дозі 150-600 мг. Найпоширенішими побічними діями за його прийому є сонливість і запаморочення, що залежить від дози; в більшості пацієнтів вони зникають через 2-3 тиж (Montgomery et al., 2008). Імовірно, лікування прегабаліном асоціюється з меншим порушенням когнітивних і психомоторних функцій порівняно з бензодіазепінами, кращою переносимістю, ніж кветіапін, флуоксетин, пароксетин (Slee et al., 2019). Прегабалін також має низький потенціал для спричинення симптомів

відміни після припинення тривалої терапії. Однак пацієнтам, які отримують тривале лікування, рекомендується скорочення дози протягом щонайменше 1 тиж (Montgomery et al., 2009; Kasper et al., 2009).

З погляду безпеки лікування прегабаліном не пов'язано із клінічно значущим впливом на параметри електрокардіограми, частотою серцевих скорочень або артеріальним тиском.

#### Висновки

- 1 ТР є одними з найпоширеніших патологічних психічних станів; їхній перебіг часто має хронічний характер із високим ризиком розвитку рецидивів.
- 2 Прегабалін – добре переносимий і ефективний засіб лікування ТР з унікальним механізмом дії.
- 3 Значне покращення спостерігається вже на 4-й день лікування прегабаліном, а клінічно значуще зниження симптомів тривоги досягається на 7-й день терапії.
- 4 Окрім ТР, прегабалін (на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений, зокрема, препаратом Екзиста від АТ «Адамед Фарма», Польща) може застосовуватися в дорослих за невропатичного болю, фіброміалгії та як додаткова терапія парціальних судомних нападів при епілепсії.

Підготувала Юлія Котикевич

37



# ЕКЗИСТА

прегабалін

## ЗАВЖДИ Є ВИХІД!

Прегабалін (наприклад екзиста) – вибір при лікуванні невропатичного болю<sup>2</sup>

Клінічно доведена ефективність при генералізованому тривожному розладі, епілепсії, нейропатичному болю та фіброміалгії<sup>2, 3</sup>

- Максимальна концентрація протягом однієї години<sup>3</sup>
- Низький ризик взаємодії<sup>3</sup>
- Лінійна фармакокінетика<sup>3</sup>



## ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ

Склад: діюча речовина: прегабалін; Капсули тверді по 75 мг або 150 мг по 14 капсул у блистері, по 2 або 4 блистера в картонній коробці. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість (дивіться повну інструкцію). Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України UA/17002/01/01, UA/17002/01/02. Виробник АТ«Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща. Коротка інформація для медичного застосування препарату Екзиста. Повна ін-

формація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 1. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності. Study No.PRE-BIO-01-13. Звіт за грудень 2013 року. 2. A. Szczudlik, J. Dobrogowski, J. Wordliczek Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego:przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Towarzystwa Neurologicznego Ból 2014, Tom 15, Nr 3, s. 8-21. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Екзиста.

**ADAMED**  
Для Родини





# Комплексні біорегуляційні препарати в лікуванні хвороб регуляції

**Дисрегуляційні хвороби проявляються коморбідними станами, оскільки до патологічного процесу зазвичай долучаються різні тканини та системи організму. Лікування таких станів потребує участі спеціалістів різних галузей знань і комплексного міждисциплінарного підходу. У грудні 2023 р. відбулася науково-практична конференція «Хвороби регуляції з позицій патогенетичного міждисциплінарного підходу. Від тварини до людини», до якої долучилися науковці, лікарі-клініцисти, біологи та ветеринари.**



**Магістр із фізіології людини та тварини, співзасновник Української академії біологічної медицини (м. Київ) Петро Олександрович Зорич** мав слово з доповіддю «Нове біологічне мислення – перший крок до нової медицини».

В організмі людини зі здоровим мікробіомом присутні близько 1000 різних видів кишкових бактерій, 300 видів бактерій, які живуть у ротовій порожнині, 850 видів шкірних бактерій і від

кількох десятків до кількох сотень бактеріальних видів, що населяють сечостатеві шляхи. Представники видів багатоклітинних організмів еволюціонують як цілі екосистеми, заселені мікроорганізмами. Термін «голобонт» означає макроорганізм з усіма мікроорганізмами, що його населяють.

У кишківнику цілісність як одноклітинного епітеліального бар'єра, так і муцинової оболонки має вирішальне значення. Оскільки існує зв'язок між мікробіотою кишківника, муциновим шаром, кишковим епітелієм та імунною системою, з практичного погляду корисно підходити до цих комбінованих чинників як до єдиної системної біологічної одиниці. Ця одиниця була названа мікроімуносою. Крім кишківника, така сама динаміка існує в шкірі, дихальних шляхах і сечостатевому тракті. Будь-які зміни (дієта, ліки, умови довкілля, спосіб життя, стрес) мають бути корисними для всієї мікроімуносоми, щоб уникнути небажаних наслідків.

Хвороба – це стан порушеного мікробного балансу та відсутності колонізаційної резистентності, потрібної для захисту від патобіонтів. Через брак уваги формується мікробіом, у якому домінують патобіонти, пошкоджується мікроімуносома, неправильно перебігає запалення та зростає ймовірність виникнення мультиморбідних неінфекційних захворювань (НІЗ) протягом життя. НІЗ є основною причиною глобальної смертності (71% усіх смертей, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я).

Основна функція імунної системи полягає в ідентифікації й обстеженні компонентів людського голобонта, а також у забезпеченні того, щоби тканини й органи організму зберігали цілісність, структуру та функцію.

Нещодавні дослідження запальних захворювань кишківника та псоріазу показали, що обидва захворювання мають двозначну кількість супутніх НІЗ. Проблема епідемії НІЗ полягає не лише в рівні смертності: рух до такого типу смерті неминує супроводжується мультиморбідністю та поліпрагмазією.

Задля безпеки пацієнта й ефективності ліків препарати мають застосовуватися з огляду на мікробіом пацієнта, а всі нові кандидати на лікарські засоби мають бути безпечними для нього. Отже, розуміння мікробіому людини й зосередження на ньому має стати стандартом медичної практики та громадського здоров'я.



**Засновник і керівник Vivere Clinic (м. Київ), президент ГО «Асоціація фахівців у галузі нейроімунології, імунотерапії та нейрореабілітації України» Володимир Михайлович Стефанішин** розповів про діагностику та раціональну фармакотерапію пацієнтів із синдромом хронічної втоми (СХВ).

СХВ – патологічний стан, за якого пацієнт відчуває хронічну втому протягом не менш ніж 6 міс. Проявом

СХВ є астения (астенічний синдром) – універсальний захисний або компенсаторний механізм, що індукується різними чинниками: психосоціальними, метаболічними, інфекційними, імунними, нейрогуморальними. На тлі виснаження енергетичних ресурсів організму клінічна картина зазвичай узагальнюється різнорівневими симптомами порушення адаптації.

Астения – стан стійкої неадекватної втоми при повсякденній активності, що супроводжується зниженням енергії, необхідної для забезпечення нормальної життєдіяльності. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду астения належить до рубрики R53 «Нездужання та втомлюваність».

Критеріями встановлення діагнозу астенії є постійне відчуття загальної слабкості, підвищеної втомлюваності та зниження працездатності незалежно від виду навантаження

в поєднанні з  $\geq 2$  скаргами: м'язові та головні болі, порушення сну, диспепсія, нездатність розслабитися, дратівливість, зниження можливості навчатися (в педіатричній практиці).

Причинами енергодефіциту при астенічному поствірусному синдромі є підвищення температури тіла, розрив енергетичних ланцюгів унаслідок прийому препаратів (парацетамолу, ібупрофену тощо), паранфекційний аутоімунний синдром (автоантитіла до мітохондрій і нервових клітин).

Клінічні прояви астенії поділяються на фізичні (м'язова слабкість, підвищена стомлюваність, швидке виснаження після мінімальних зусиль, зниження апетиту), когнітивні (розлад уваги, здатності до концентрації, засвоєння інформації, погіршення пам'яті), емоційно-психологічні (емоційна лабільність, дратівливість, часта зміна настрою; мотиваційні розлади, відсутність впевненості в собі; нездатність розслабитися), розлади сну.

Лікування СХВ має бути спрямоване на ліквідацію залишкових явищ запалення. Ефективним комплексним гомеопатичним препаратом для зниження рівня запалення та покращення стану пацієнта є Траумель С. До його складу входять аконіт аптечний, стокротка багаторічна, печінка вапняна сірчана, деревію звичайного трава, ехінацея вузьколиста, звіробой звичайного трава, рутя розчинна за Ганеманом, арніки гірської квітки, ехінацея пурпурова, гамамеліс віргінський, беладона, календули лікарської квітки, ромашки лікарської квітки, живокосту лікарського корені. Препарат призначається по 1 таблетці 3 рази на день протягом 2-4 тиж.

Для корекції мітохондріальної дисфункції, спричиненої парацетамолом, ібупрофеном та іншими нестероїдними протизапальними препаратами, використовують вітамін С, Церебрум композитум Н, Убіхінон композитум.



**Керівниця освітнього відділу Української академії біологічної медицини, медична директорка Медичного центру відновлювальної медицини УВІ (м. Київ) Марина Анатоліївна Гулій** виступила з доповіддю «Можливості персоналізованого підходу до пацієнтів із позицій біорегуляції».

У Медичному центрі відновлювальної медицини УВІ використовується технологія комплексної регуляційної терапії станів (КРТС) – запатентований інструмент для прийняття клінічного рішення за принципами прецизійної медицини. Технологія КРТС включає застосування доступних, визнаних золотим стандартом лабораторних методів діагностики (загальний аналіз крові з формулою, біохімічне та цитохімічне дослідження крові), системний аналіз отриманих даних (визначення інтегральних індексів і коефіцієнтів), визначення наявності та/або вираженості типових патологічних процесів, функціональних можливостей організму та свідоме призначення схеми корекції стану організму (персоналізованої, найдоцільнішої в кожному конкретному випадку).

Виявити патохімічні зміни й наявність та/або вираженість типових патологічних процесів можна за допомогою гематологічних індексів, що розраховуються за певними формулами, як-от співвідношення вмісту різних видів клітин загальноклінічного та біохімічного досліджень крові. Визначення наявності/вираженості типових патологічних процесів ґрунтується на зіставленні отриманих клінічних даних із результатами лабораторного дослідження.

Для подолання цих процесів використовуються препарати ТМ «Хеель», які розроблені на основі фундаментальних знань фізіології та мають низку переваг: містять малі й надмалі дози активних компонентів, діють на рівні медіаторів, відновлюють баланс регуляції. Ефектами препаратів ТМ «Хеель» є розрешення запалення, відновлення енергетичного балансу, підтримка системного метаболізму й основних детокс-органів, дренаж матриксу.

Основними «коктейлями» з препаратами ТМ «Хеель» є «дренаж» (Траумель С, Лімфоміозот Н, Солідаго композитум С, Гепар комп. Хеель, Мукоза композитум / Церебрум композитум Н), «енергетика» (Коензим композитум, Убіхінон композитум, Глюксаль композитум, Плацента композитум, Тиреоідеа композитум / Оваріум композитум).



**Завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Микола Валентинович Хайтович** висвітлює такі проблеми фармакотерапії, як поліпрагмазія та поліфармація.

Поліпрагмазія – одночасне призначення пацієнту у великій кількості лікарських засобів та/або інших лікувальних процедур, часто не виправдане й нерациональне. Поліфармація – використання одночасно  $\geq 5$  лікарських засобів. Причинами поліфармації є поліморбідність, зростання тривалості життя, поширеність хронічних захворювань, у тому числі в дітей, тяжкий стан пацієнта, самолікування, невідповідні призначення, деякі демографічні чинники (вік, стать, рівень освіти). Особливо небезпечна поліфармація для пацієнтів, що перебувають у важкому стані.

Сімейний лікар (терапевт, педіатр) має бути компетентним у менеджменті ризиків проблемної поліфармації та поліпрагмації. Менеджмент поліфармації передбачає активне вирішення проблеми, при цьому лікарем загальної практики доцільно розглядати альтернативні підходи до лікування та консультуватися в клінічних фармацевтів. Із метою зниження ризику небажаних побічних реакцій у разі фармакотерапії літніх людей останнім часом використовуються спеціальні технології. Комплексний патогенетичний біорегуляційний підхід теж є однією з технологій, а її інструментами – комплексні біорегуляційні препарати (КБП), які є одними з перспективних інструментів для вирішення проблеми. Перевагами КБП є безпека застосування в особливих пацієнтів, можливість тривалого використання, відсутність ризику взаємодії лікарських засобів, а також те, що вони не спричиняють переважання органів виведення та не потребують участі транспортерів, а отже, додаткових енерговитрат.

КБП мають низький ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами та між собою. Несприятливі побічні реакції при застосуванні КБП трапляються в поодиноких випадках. Окрім того, КБП добре переносяться всіма віковими категоріями.

Прийом КБП не тільки не спричиняє навантаження ліками, а й сприяє його зменшенню. Отже, КБП – ефективний, безпечний та економічно доцільний інструмент для менеджменту поліфармації. Наприклад, одним із популярних КБП є Траумель С, який не інгібує циклооксигеназу, пригнічує ліпооксигеназу, оптимізує перебіг запального процесу, сприяє повному розрешенню та завершенню запалення.



**Старший викладач кафедри хірургії Національного університету біоресурсів і природокористування України, голова ГО «Асоціація ветеринарних спеціалістів коледжів України», ветеринарний лікар кіннологічного центру Національної поліції Київщини, кандидат ветеринарних наук Олександр Васильович Шупник** представив доповідь на тему «Основні підходи біорегуляційної терапії при інфекційних захворюваннях у тварин: практичний досвід».

Комплексний біорегуляційний підхід до терапії запальних процесів в органах і тканинах тварин передбачає виконання трьох завдань: усунення бар'єрів для авторегуляції, модулювання порушених біологічних мереж, підтримка функції органів і тканин, що беруть участь у авторегуляції.

Біорегуляційна терапія при інфекційних захворюваннях включає використання препаратів Ехінацея композитум С + Енгістол + Коензим композитум. Ці засоби чинять цільовий вплив на клітини, тканини й органи імунної системи, що є основними принципами імунорекції, пов'язані з біологічними потребами та функціями організму (імунорегуляторна дія), стимулюють Т-систему імунітету (протизапальна дія). Крім того, підвищують першу фазу захисту, тобто стимулюють неспецифічний імунітет і фагоцитоз, діяльність макрофагів і нейтрофілів, посилюють бактерицидну активність клітин. Пізніше включається специфічний імунний захист, підвищуються кількість Т-лімфоцитів і продукція цитокінів. Флавоноїди виявляють антиоксидантний, жовчогінний, мембраностабілізуючий, протиалергійний, спазмолітичний вплив (детоксикаційна дія).

Неодмінною умовою успішного лікування (непряма етіотропна терапія Енгістолом) запального процесу є припинення дії флогеногенного агента. Патогенетична терапія препаратом Ехінацея композитум С запобігає альтерації та зменшує її прояви, впливає на утворення, руйнування й біологічну дію медіаторів запалення, на місцевий кровообіг в осередку запалення, відведення запального ексудату, на процеси еміграції лейкоцитів, стимулювання або пригнічення проліферації, а також росту сполучної тканини. Органотропна й енерготропна терапія передбачає застосування препаратів, які зменшують клінічні прояви запалення, підсилюючи терапію (Мукоза композитум + Траумель С).

Підготував **Олександр Соловійов**



# Оновлені підходи до лікування пацієнтів із гіпертензією

У листопаді відбулася науково-практична конференція «Артеріальна гіпертензія (АГ) у практиці сімейного лікаря», присвячена сучасним методам діагностики та лікування АГ, під час проведення якої було охоплено низку актуальних питань клінічної практики. Завідувачка відділу АГ і коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), лікар-кардіолог, доктор медичних наук, професор Лариса Анатоліївна Міщенко представила доповідь «Оновлені підходи до лікування пацієнтів із гіпертензією (2023). У фокусі – АГ».



Л.А. Міщенко

Актуальність лікування АГ спостерігається серед лікарів усіх спеціальностей, оскільки АГ – це найпоширеніше неінфекційне захворювання і причина № 1 серцево-судинних ускладнень. І саме тому важливо відстежувати оновлення в підходах до лікування АГ, щоб забезпечити найвищі стандарти її лікування.

У жовтні 2023 р. опубліковано нові рекомендації Європейського товариства гіпертензії щодо лікування пацієнтів з АГ. Деякі нові впровадження відбулися в стартовій терапії АГ, тобто тоді, коли захворювання виявляється вперше, чи тоді, коли пацієнт хворіє на АГ тривалий час, але він не використовував медикаментозної терапії.

Основні зміни в стартовій терапії АГ полягають у такому: якщо в пацієнта з будь-яким ступенем АГ є свідчення асимптомного ураження органів-мішеней (наприклад, на електрокардіографії визначаються вольтажні зміни гіпертрофії лівого шлуночка), потрібно ініціювати модифікацію способу життя та негайно розпочати медикаментозне лікування. Такі самі дії стосуються хворих, котрі мають клінічно маніфестовані серцево-судинні захворювання (ССЗ) або хронічну хворобу нирок (ХХН). Якщо в пацієнта з АГ 1 або 2 ст. немає свідчень ураження

органів-мішеней (тобто встановлена неускладнена АГ), тоді необхідний ще один візит задля пересвідчення, що артеріальний тиск (АТ) дійсно є стабільно високим. І саме після цього вирішуються подальші кроки стосовно модифікації способу життя та вибору медикаментозної терапії.

Показання до проведення 24-годинного амбулаторного чи домашнього моніторингу АТ:

1 Ситуації, за яких розповсюдженою є гіпертензія білого халата.

✓ АГ 1 ст. під час офісних вимірювань.  
✓ Значно підвищений офісний АТ за відсутності зумовленого гіпертензією ураження органів-мішеней.

2 Ситуації, за яких поширеною є маскована АГ.

✓ Високий нормальний офісний АТ.  
✓ Нормальний офісний АТ за наявності зумовленого гіпертензією ураження органів-мішеней або високий загальний серцево-судинний ризик.

3 У пацієнтів, які лікуються.  
✓ Підтвердження неконтрольованої або істинної резистентної АГ.

✓ Оцінка контролю АТ упродовж 24 год (особливо в пацієнтів високого ризику).

✓ Оцінка симптомів, які свідчать про гіпотензію (особливо в хворих старшого віку).

4 Підозра на постуральну та постпрандїальну гіпотензію.

5 Виражена гіпертензивна реакція на фізичне навантаження.

6 При підозрі на значну варіабельність офісного АТ.

Добове амбулаторне чи домашнє моніторування АГ рекомендується застосовувати як у процесі діагностики АГ, так і для ухвалення клінічних рішень у процесі лікування. Стосовно цільового АТ (порівняно з рекомендаціями 2018 року) принципів змін не відбулося. Первинною метою є зниження систолічного АТ до <140 мм рт. ст. і діастолічного до <80 мм рт. ст., тобто необхідно прагнути досягнення рівня систолічного АТ 120-130 мм рт. ст. і діастолічного – 70-80 мм рт. ст. Особлива увага приділяється пацієнтам старших вікових груп з ізольованою систолічною АГ.

Для пацієнтів з АТ і ССЗ модифікація способу життя є одним із найефективніших і найдоведеніших способів лікування АТ. У рекомендаціях з'явилася важлива настанова щодо модифікації способу життя – застосування солі зі зменшеним умістом натрію та прийом добавок калію.

У заходах модифікації способу життя зазначається, що:

■ в дорослих пацієнтів із гіпертензією та високим ризиком споживання солі (більшість європейців) сіль із частковим заміщенням NaCl на KCl рекомендована для зниження АТ і ризику ССЗ;

■ обмеження солі для пацієнтів із підвищеним АТ із метою зниження АТ: зменшення солі <5 г/добу;

■ збільшення споживання калію (переважно внаслідок модифікації дієти) рекомендовано для дорослих із підвищеним АТ, за винятком пацієнтів із вираженою ХХН.

Базова стратегія лікування АГ не змінилася порівняно з рекомендаціями 2018 року, для більшості хворих оптимальним вибором терапії буде комбінація двох препаратів. У цьому випадку є можливість у 60% пацієнтів досягти цільового рівня АТ. Якщо подвійна комбінація в максимальних переносимих дозах не надає бажаного ефекту, варто переходити на потрійну комбінацію, що надає можливість досягти цільового рівня в 90% пацієнтів. β-Блокатори (ББ) можуть використовуватися на будь-якому етапі лікування як у монотерапії, так і в комбінованій (рис.).

Існує перелік для застосування ББ у пацієнтів з АГ:

► ішемічна хвороба серця: антиішемічна терапія;

► стан після інфаркту міокарда: аритмії, стенокардія, неповна ревазуляризація, серцева недостатність;

► гострий коронарний синдром;

► фібриляція передсердь: попередження, контроль ритму, контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС);

► жінки фертильного віку, які планують вагітність;

► гіпертензія вагітних.

У таблиці наведено перелік станів, за яких застосування ББ у пацієнтів з АГ є доцільним.

Викоремлено підхід до лікування резистентної АГ. Основним червоним прапорцем для того, щоб запідозрити резистентну АГ, є ситуація, коли пацієнт приймає потрійну терапію та на прийомі в лікаря офісний АТ не досягає цільових значень.

Резистентна АГ дійсно потребує вдумливих і правильних дій задля підтвердження діагнозу. Основні кроки полягають у домашньому моніторингу АТ, перевірці прихильності до терапії, виключенні вторинної АГ. У загальній популяції

Таблиця. Стани, за яких застосування ББ є доцільним

Стани, за яких застосування ББ є доцільним	
<ul style="list-style-type: none"> <li>АГ із підвищеною ЧСС у спокої &gt;80 уд./хв</li> <li>Невідкладні стани, парентеральне введення</li> <li>Періопераційна АГ</li> <li>Великі некардіальні хірургічні втручання</li> <li>Надмірна пресорна відповідь на фізичні чи емоційні навантаження</li> <li>Гіперкінетичний серцевий синдром</li> <li>Синдром поступальної гіпертензії</li> <li>Ортостатична гіпотензія</li> <li>Синдром обструктивного апное сну</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ХОЗЛ</li> <li>Портальна гіпертензія, розширення вен стравоходу</li> <li>Парентеральне введення</li> <li>Тиреотоксикоз, гіпертиреозидизм</li> <li>Мігрень</li> <li>Есенціальний тремор</li> <li>Тривога та тривожні розлади</li> <li>Психіатричні розлади (ПТСР)</li> <li>Гіперпаратиреоз при уремії</li> <li>Захворювання периферичних артерій з переміжною кульгавістю</li> </ul>

пацієнтів з істинною резистентною АГ спостерігається ≈5%.

Важливим кроком у виявленні резистентної АГ залишається оцінка прихильності до лікування. На сьогодні немає можливості визначити рівень препаратів у крові або сечі, але можна розпитати хворого щодо препарату, який він приймає (дозування, частота прийому, назва). Водночас можна запровадити в свою практику опитувальник Моріскі – Гріна, який складається із 4 запитань, що дозволить оцінити прихильність до лікування.

Окремим кроком є установлення вторинної резистентної АГ. Її найчастіші причини – первинний альдостеронізм, атеросклеротичне захворювання судин, синдром обструктивного апное уві сні, ХХН. До рідкісних причин вторинної АГ належать феохромоцитома, фібромукулярна дисплазія, коарктація аорти, синдром Кушинга, гіперпаратиреозидизм. Для пацієнтів із ХХН цільовий рівень АТ складає <140/90 мм рт. ст. У більшості хворих із ХХН офісний АТ має бути знижений до <130/80 мм рт. ст., якщо добре переноситься пацієнтом. Окремо зазначається, що в хворих із пересаженою ниркою і АГ офісний АТ має бути знижений до <130/80 мм рт. ст. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) чи інгібітори АПФ, титровані до максимального переносимого дозу, рекомендовані всім пацієнтам із ХХН і помірною або вираженою альбумінурією.

Що стосується стратегії лікування резистентної АГ, то спостерігаються оновлення в рекомендаціях. Якщо пацієнти не контролюються інгібітором АПФ або БРА + блокатор кальцевих каналів /діуретик (бажано фіксована комбінація), подальша корекція лікування залежить від розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Якщо остання >30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, препаратами вибору є спіронолактон або інший антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, або ББ, або α<sub>1</sub>-блокатор, або препарати центральної дії. Якщо рШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та пацієнти не на діалізі, препаратами вибору є хлорталідон (бажаний препарат) або інші діуретики, або ББ, або α<sub>1</sub>-блокатор, або препарати центральної дії.

Професор Л.А. Міщенко наголосила, що успіх лікування пацієнтів з АГ залежить від низки факторів: вчасної діагностики захворювання, досягнення цільового рівня АТ протягом перших 3 міс від початку лікування, динамічного спостереження хворого протягом подальшого лікування. Використання сучасних рекомендацій щодо лікування АГ сприяє підвищенню комплаєнсу пацієнтів і покращенню якості їхнього життя.

Підготувала **Олександра Гуменик**

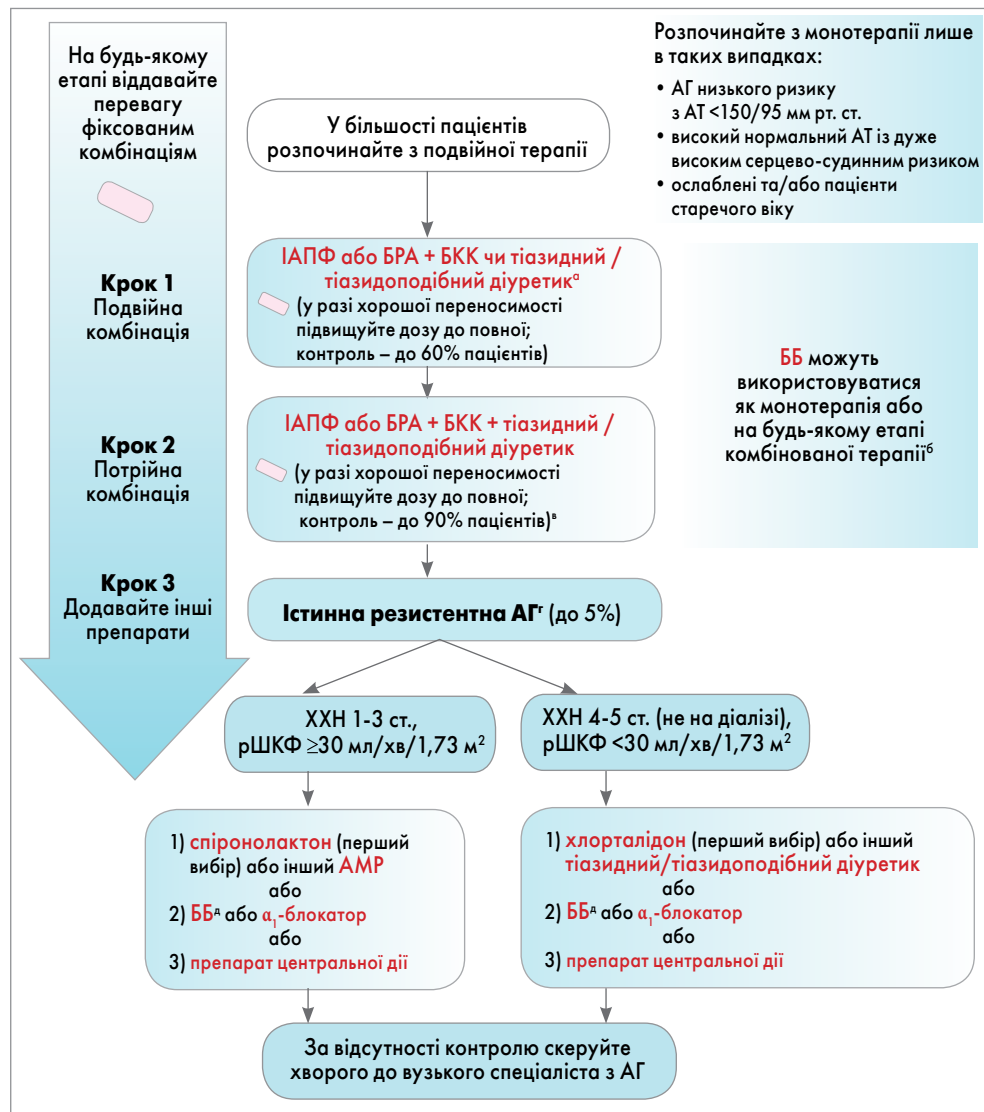


Рис. Стратегія лікування АГ

Примітки:

\* 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;

ББ варто призначати відповідно до рекомендацій і за низки певних патологічних станів;

\* контроль із досягненням показника <140/90 мм рт. ст.;

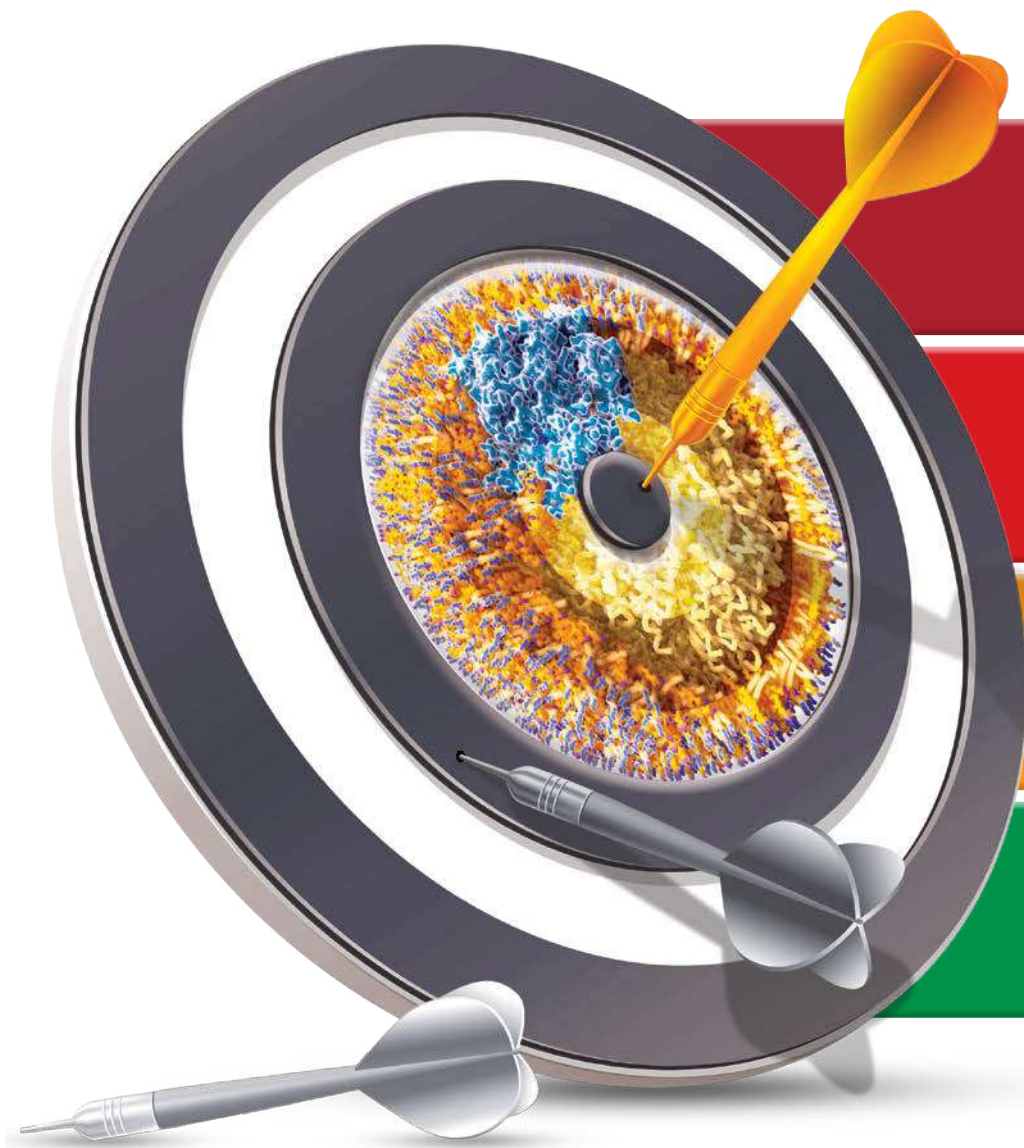
коли САТ становить ≥140 мм рт. ст. чи ДАТ становить ≥90 мм рт. ст. за умови, що: було застосовано трикомпонентну комбінацію блокатора ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ або БРА), БКК і тіазидного/тіазидоподібного діуретика в максимальних рекомендованих і переносимих дозах; адекватний контроль АТ було підтверджено амбулаторним моніторингом або, за його недоступності, домашнім моніторингом; різні причини псевдорезистентної АГ (зокрема, незадовільна прихильність до лікування) та вторинну гіпертензію було виключено;

мають використовуватися раніше на будь-якому етапі терапії за наявності відповідних показань.



# РОЗУЛІП®

## розувастатин



Знижує рівень  
ХС ЛПНЩ\*

Знижує рівень  
загального ХС\*

Знижує рівень  
тригліцеридів\*

Підвищує рівень  
ХС ЛПВЩ\*

## ПОКАЗАННЯ:

- ✓ Лікування гіперхолестеринемії
- ✓ Профілактика серцево-судинних порушень\*

Спосіб застосування та дози. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв. Лікарський засіб РОЗУЛІП® можна приймати в будь-який час дня, незалежно від вживання їжі. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнтам з активним захворюванням печінки. Міопатія. Одночасне застосування циклоспорину. Дитячий вік. Жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективних методів контрацепції. Побічні реакції. Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін. Р.П. № UA/11831/01/02, № UA/11831/01/03. Відпускається за рецептом лікаря. \*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





# Застосування розувастатину в профілактиці серцево-судинних захворювань

**Статини, які конкурентно інгібують ключовий фермент синтезу холестерину – 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензим А-редуктазу, революціонізували профілактику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Завдяки високій ліпідознижувальній потужності та спектру плейотропних властивостей статини запобігають розвитку кардіоваскулярних подій (Hussain A. et al., 2023).**

Різні статини мають різну потужність. Так, розувастатин є потужнішим за аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин і флувастатин (Egom E.E., Hafeez H., 2016; Azemawah V. et al., 2019). Статинотерапію розподіляють на високо-, середньо- та низькоінтенсивну (табл.). У більшості рекомендацій для достовірного зниження ризику атеросклеротичних ССЗ надано пораду застосовувати щонайменше середньоінтенсивну статинотерапію (Streja E., Streja D., 2020).

Статини класифікують на три покоління залежно від здатності знижувати вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і на дві групи залежно від фізико-хімічних властивостей. Перше покоління статинів вийшло на фармацевтичний ринок наприкінці 1980-х – на початку 1990-х рр. Цьому поколінню притаманна найнижча потужність. Друге покоління – симвастатин та аторвастатин – мало вже вищу потужність, забезпечуючи зниження ХС ЛПНЩ на 30% при застосуванні доз 20 та 10 мг відповідно. Найпотужнішими є статини третього покоління – т. зв. суперстатини, до яких належать розувастатин та пітавастатин (Hussain A. et al., 2023).

На основі фізико-хімічних властивостей і розчинності статини розподіляють на ліпо- та гідрофільні. Ліпофільність та гідрофільність впливають на всмоктування й екскрецію препаратів, а також на їхню надходження до клітини. Так, ліпофільні речовини одразу проходять крізь клітинні мембрани шляхом пасивної дифузії, а гідрофільні потребують молекул-носіїв. Більшість статинів належать до ліпофільних; винятками є лише розувастатин та правастатин. Те, що ліпофільні статини легко проходять крізь мембрани клітин, забезпечує їм більший потенціал позачергових побічних ефектів, зокрема з боку м'язів. Натомість гідрофільні статини є гепатоселективними, тобто їхня penetрація до м'язової тканини набагато менша, отже, ризик побічних ефектів – нижчий. Крім того, ліпофільні статини легше проходять через гематоенцефалічний бар'єр, тому можуть асоціюватися з вищим ризиком розвитку нейрокогнітивних побічних ефектів (Hussain A. et al., 2023; Climent E. et al., 2021).

Більшість статинів метаболізуються системою цитохрому P450 (аторвастатин, ловастатин, симвастатин – ізоформою CYP3A4, флувастатин – ізоформою CYP2C9). Правастатин здебільшого метаболізується шляхом сульфонування; натомість 90% розувастатину зазнають біліарної екскреції у незмінену вигляді, що забезпечує цьому препарату низький потенціал міжлікарських взаємодій (Ramkumar S. et al.,

Високоінтенсивна статинотерапія	Середньоінтенсивна статинотерапія	Низькоінтенсивна статинотерапія
Зниження ХС ЛПНЩ на >50%	Зниження ХС ЛПНЩ на 30-50%	Зниження ХС ЛПНЩ на <30%
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Флувастатин 40 мг 2 р/добу Пітавастатин 2-4 мг	Симвастатин 10 мг Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг Пітавастатин 1 мг

2016; Egom E.E., Hafeez H., 2016; Azemawah V. et al., 2019; Climent E. et al., 2021; Kostapanos M.S. et al., 2010).

Великий метааналіз Н.Г. Yebyo та співавт. (2019) із залученням 94 283 учасників присвячувався порівнянню ефективності різних статинів у первинній профілактиці ССЗ. Для розувастатину були виявлені одні з найкращих показників, зокрема здатність достовірно зменшувати кількість нефатальних інфарктів міокарда та нефатальних інсультів (відносний ризик (ВР) 0,72 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,49-1,11 та 0,89 (95% ДІ 0,61-1,29) відповідно), знижувати смертність від усіх причин (ВР 0,88; 95% ДІ 0,63-1,23), а також кардіоваскулярну смертність (ВР 0,91; 95% ДІ 0,61-1,35). Інший систематичний огляд і метааналіз підтвердив високу ефективність розувастатину, виявивши більшу потужність у зниженні ХС ЛПНЩ для 40 мг цього препарату порівняно із 80 мг аторвастатину. На думку авторів, високоінтенсивна терапія різними статинами не є еквівалентною, оскільки і за отриманими результатами, і за даними ключового дослідження VOYAGER розувастатин дозволяє досягти нижчих значень ХС ЛПНЩ навіть за умови застосування в нижчих дозах (порівняно з аторвастатином) (Jaam M. et al., 2023). Відповідно до аналізу бази даних учасників дослідження VOYAGER, застосування 40 мг розувастатину забезпечувало відносний ризик основних кардіоваскулярних подій на рівні 0,55, а 40 мг аторвастатину – на рівні 0,60. Відносний ризик смерті від ішемічної хвороби серця на тлі прийому розувастатину становив 0,58 від показника осіб, які не приймали жодних статинів, а на тлі прийому аторвастатину – 0,64 (Karlson B.W. et al., 2018).

До нещодавнього дослідження LODESTAR залучили 4400 осіб з ішемічною хворобою серця, які отримували розувастатин або аторвастатин. Рівень ХС ЛПНЩ був стабільно нижчим у групі розувастатину через 6 тиж, 3 і 6 міс, 1 рік, 2 та 3 роки (усі  $p < 0,001$ ) (рис.). Частка учасників, яким вдалося

досягти показника ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, у групі розувастатину була стабільно вищою, ніж у групі аторвастатину: через 6 тиж – 62,9 проти 54,6%,  $p < 0,001$ ; через 3 міс – 66,7 проти 58,8%,  $p = 0,02$ ; через 6 міс – 64,3 проти 53,1%,  $p < 0,001$ ; через 1 рік – 61,5 проти 53,1%,  $p < 0,001$ ; через 2 роки – 64,0 проти 57,2%,  $p < 0,001$ ; через 3 роки – 62,5 проти 55,2%,  $p < 0,001$  (Lee Y.-J. et al., 2023).

А. Kumar і співавт. (2020) довели, що, крім зниження ХС ЛПНЩ, розувастатин у середньому на 36% ефективніше за аторвастатин зменшує загальний об'єм атероматозних бляшок – маркера загального атеросклеротичного тягаря. Включені до метааналізу цих авторів дослідження виявили зменшення об'єму атером на 4,4-18,78% при застосуванні розувастатину і лише на 3,60-9,93% – при використанні аторвастатину. Q. Ma та співавт. (2016) виявили перевагу розувастатину над аторвастатином у зменшенні вмісту С-реактивного білка – відомого предиктора кардіоваскулярних подій. У середньому розувастатин знижував вміст С-реактивного білка на 0,11 мг/л потужніше, ніж аторвастатин.

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисліпідемією розувастатин чинив сприятливий вплив на метаболічний профіль, що проявлялося достовірно (порівняно з аторвастатином) зменшенням рівня глікованого гемоглобіну (на 9,13 проти 2,35%), ХС ЛПНЩ (на 22,23 проти 14,75%), тригліцеридів (на 13,56 проти 8,21%), загального холестерину (на 16,10 проти 10,81%), С-реактивного білка (на 23,51 проти 18,96%) та збільшенням холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 2,5 проти 0,21%) порівняно з початковим рівнем. Авторі дійшли висновку, що ці статини є еквівалентними за своїми кардіопротекторними властивостями, але розувастатин ефективніший у покращенні ліпідного профілю та індексу атерогенності, а також у модуляції вмісту запальних біомаркерів (Werida R. et al., 2021).

Для статинів, зокрема розувастатину, описано низку плейотропних властивостей, не пов'язаних зі зниженням вмісту ХС ЛПНЩ, у т. ч. покращення ендотеліальної функції, зниження окисного стресу, стабілізацію атеросклеротичних бляшок, імуномодуляцію, протидію проліферації гладком'язових клітин судин, вплив на метаболізм кісткової тканини, протизапальну дію, антитромботичний ефект, зниження ризику деменції тощо (Choudhary A. et al., 2023).

Дослідження JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), яке включало >10 тис. пацієнтів, виявило, що розувастатин достовірно зменшував кількість нових випадків раку та смертей від злоякісних новоутворень (Ridker P.M. et al., 2008). Протиухлинний вплив статинів пояснюють їхніми антипроліферативними, антиангіогенними та проапоптотичними ефектами (Chen Z. et al., 2023).

Слід відзначити, що вищезгадане дослідження JUPITER було зупинено достроково за рекомендацією Незалежної ради з моніторингу даних і безпеки після середнього періоду спостереження 1,9 року (максимальний період спостереження – 5 років) через зниження частоти досягнення первинної кінцевої точки щодо всіх судинних подій на 44% ( $p < 0,00001$ ), інфаркту міокарда на 54% ( $p = 0,0002$ ), інсульту на 48% ( $p = 0,002$ ), зменшення потреби в артеріальній ревазуляризації на 46% ( $p < 0,001$ ) і зниження смертності від усіх причин на 20% (Ridker P.M., 2009).

Останніми роками активно вивчається роль кишкової мікробіоти в розвитку ССЗ. Для розувастатину продемонстровані сприятливі впливи на бактерійний склад кишечника, зокрема здатність зменшувати відношення *Firmicutes/Bacteroidetes* і підвищувати мікробне різноманіття. Ці сприятливі впливи дозволяють покращувати толерантність до глюкози, зменшувати вміст прозапального інтерлейкіну-1 $\beta$  (Chen P., Li K., 2022).

J. Kim і співавт. (2019) вивчали модуляцію кишкової мікробіоти лабораторних мишей з ожирінням під впливом статинів, у т. ч. розувастатину. Статинотерапія достовірно підвищувала видове біорізноманіття в родинах *Bacteroides*, *Butyricimonas* і *Mucispirillum*, що асоціювалося зі зменшенням запальної відповіді в кишечнику. Слід зауважити, що показники мікробного біорізноманіття на тлі розувастатину були більшими, ніж на тлі аторвастатину. Цікаво, що трансплантація мікробіоти мишей, які отримували розувастатин, іншим мишам сприяла зниженню гіперглікемії в останніх. На думку авторів, модуляція мікробіоти є одним із важливих чинників терапевтичного впливу статинів.

Для розувастатину продемонстровано вплив на генетику мікроорганізмів кишечника, який передбачає зменшення транспортування та метаболізму триметиламін-N-оксиду (молекули мікробного походження, асоційованої з підвищенням кардіоваскулярного ризику) та збільшення вмісту бетаїну і гамма-бутил-бетаїну (Kummen M. et al., 2020). Окрім здатності стимулювати мікробне різноманіття, розувастатин має й певні антимікробні властивості, зокрема щодо таких патогенів, як *Staphylococcus aureus* і *Listeria monocytogenes* (Nolan J.A. et al., 2016).

У когортному дослідженні А. Israel і співавт. (2020) вивчався протекторний вплив різних статинів та інших медикаментів на частоту госпіталізацій щодо коронавірусної хвороби (COVID-19). Авторі зібрали демографічні та загальноклінічні дані 10 295 дорослих осіб, госпіталізованих із приводу COVID-19, та відповідної кількості учасників групи контролю, після чого за допомогою статистичного методу Фішера оцінили зв'язок між цими даними та імовірністю госпіталізації. Вплив більшості медикаментів виявився нейтральним, однак фонове застосування розувастатину було одним із небагатьох видів лікування, яке достовірно зменшувало ймовірність госпіталізації (ВР 0,673; 95% ДІ 0,596-0,758). Потенційним поясненням цього факту може бути те, що вірус SARS-CoV-2, як і усі РНК-віруси, потребує наявності молекул холестерину для потрапляння в клітину, збирання нових віріонів та підтримки структурної стабільності, а розувастатин виражено зменшує холестеринемію.

Препарат Розуліп® (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) поєднує у собі всі переваги розувастатину та європейське виробництво. Розуліп® представлено в найчастіше використовуваних дозах – 10 та 20 мг. Застосування Розуліпу в первинній та вторинній профілактиці ССЗ дозволяє досягти рекомендованих цільових показників ХС ЛПНЩ із мінімальною кількістю побічних ефектів.

Підготувала Лариса Стрільчук

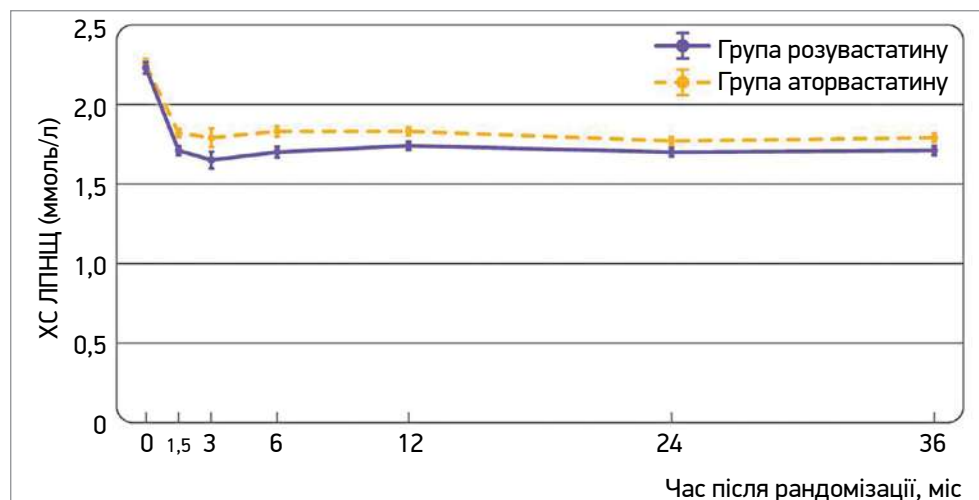


Рис. Динаміка ХС ЛПНЩ у групах розувастатину й аторвастатину (Lee Y.-J. et al., 2023)



## Застосування фіксованих комбінацій під час ведення пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

Минулоріч у грудні відбулася науково-практична онлайн-конференція «Нові підходи до лікування та кардіореабілітації при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ)». Провідний науковий співробітник відділу інфаркту міокарда та кардіореабілітації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), експерт із реабілітації кардіологічних хворих, доктор медичних наук, професор Ліана Миколаївна Бабій виступила з доповіддю «Місце фіксованих комбінацій у лікуванні та вторинній профілактиці в пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком».



Л.М. Бабій

У рекомендаціях Європейського товариства кардіології (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH) артеріальну гіпертензію (АГ) визначено як рівень артеріального тиску (АТ), за якого користь лікування (медикаментозного / немедикаментозного) однозначно переважає пов'язані з ним ризики (Williams et al., 2018).

АГ – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини; його поширеність та несприятливий вплив на ССЗ і смертність зростають у всьому світі (незалежно від економічного рівня країн). За наявними даними, підвищений АТ – основна причина смерті в усьому світі, що становить 9 млн смертей на рік. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, 1,28 млрд осіб мали підтвержену АГ. Кількість АГ збільшилася вдвічі за 30 років. 25-30% випадків інфаркту міокарда пов'язано з АГ.

Контроль АТ є надважливим за наявності АГ. Показано, що зниження систолічного АТ (САТ) навіть на 10 мм рт. ст., а діастолічного (ДАТ) на 5 мм рт. ст. зменшує ризик

виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) на 16%, інсульту на 33%. За досягнення цільових показників АТ можна попередити коронарні події на додаткові 20%, інсульту – ще на 35%.

Кращим вибором вимірювання АТ є електронний пристрій з манжетою для плеча, який автоматично проводить вимірювання 3 рази з інтервалом в 1 хв (визначити середній показник двох останніх вимірювань). Вибір відповідного розміру манжети має вирішальне значення для точного вимірювання АТ: манжета меншого розміру завищує АТ, а більшого – занижує. Під час першого візиту АТ слід вимірювати на обох руках. Процедура вимірювання необхідно проводити в тихій кімнаті з комфортною температурою. За 30 хв до вимірювання заборонено курити, вживати кофеїн, їжу, ліки чи виконувати фізичні вправи. Оголена рука пацієнта має лежати на столі, середина плеча – на рівні серця. Пацієнт повинен сидіти, спершись спиною на стілець, залишатися в положенні сидячи, розслабитися протягом 3-5 хв. Ноги – не схрещені, ступні – на підлозі.

Не можна розмовляти під час або між вимірюваннями.

Згідно з рекомендаціями ESC/ESH (2018), оптимальним рівнем АТ вважають <120/80 мм рт. ст., нормальним – 120-129/80-84 мм рт. ст., високим нормальним – 130-139/85-89 мм рт. ст., АГ 1 ст. – 140-159/90-99 мм рт. ст., АГ 2 ст. – 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ 3 ст. – ≥180/110 мм рт. ст., ізольована систолічна АГ – ≥140/<90 мм рт. ст.

У 2020 році представлено клінічні рекомендації ISH, згідно з якими нормальним рівнем АТ вважають <130/85 мм рт. ст., високим нормальним – 130-139/85-89 мм рт. ст. Слід зауважити, що в рекомендаціях ISH (2020) не виокремлено АГ 3 ст., оскільки лікування за такого стану не відрізняється від лікування АГ 2 ст.

Критерії гіпертензії на основі офісного вимірювання, домашнього й амбулаторного моніторування АТ: офісний АТ – ≥140/90 мм рт. ст.; амбулаторне моніторування: середній протягом 24 год – ≥130/80 мм рт. ст., середній денний (протягом періоду неспання) – ≥135/85 мм рт. ст., середній нічний (протягом сну) – ≥120/70 мм рт. ст., домашнє моніторування – ≥135/85 мм рт. ст.

Для більшості пацієнтів віком <65 років рекомендований рівень АТ становить від 120 до 129 мм рт. ст., тоді як для осіб віком ≥65 років – від 130 до 139 мм рт. ст.

Рекомендовано, щоб пацієнти віком від 65 до 80 років отримували гіпотензивну терапію та змінили спосіб життя, якщо їхній САТ складає від 140 до 159 мм рт. ст., а лікування добре переноситься (ESC/ESH, 2018).

Стратегія лікування пацієнтів з АГ включає поради щодо зміни способу життя: за високим нормальним АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.) варто розглянути питання щодо призначення медикаментозного лікування в пацієнтів із дуже високим кардіоваскулярним ризиком (КВР) із ССЗ, особливо ІХС. При АГ 1 ст. (140-159/90-99 мм рт. ст.) потрібно негайно розпочати медикаментозне лікування в пацієнтів із високим / дуже високим КВР, ССЗ, хронічною хворобою нирок (ХХН); призначити медикаментозне лікування хворим із низьким / помірним КВР без ССЗ, ХХН, якщо не вдається контролювати рівень АТ після 3-6 міс втручання до способу життя. В разі наявності АГ 2 ст. (160-179/100-109 мм рт. ст.) необхідно негайно розпочати медикаментозне лікування в усіх пацієнтів; забезпечити досягнення мети контролю АТ протягом 3 міс. При АГ 3 ст. (>180/110 мм рт. ст.) варто негайно розпочати медикаментозне лікування в усіх пацієнтів; забезпечити досягнення мети контролю АТ протягом 3 міс.

Згідно з рекомендаціями ESC/ESH (2018), для лікування неускладненої АГ використовуються фіксовані комбінації:

- крок 1 (початкова терапія) – подвійна комбінація: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) чи блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) + блокатор кальцієвих каналів (БКК) або діуретик (монотерапія може бути застосована в хворих низького ризику з АГ 1 ст., дуже високого ризику з високим нормальним АТ або в осіб дуже літнього віку (>80 років) та астенічних пацієнтів);
- крок 2 – потрійна комбінація ІАПФ або БРА + БКК + діуретик;

- крок 3 (за резистентної АГ) – потрійна комбінація + спіронолактон (25-50 мг/добу) або інші засоби (інший діуретик, α- чи β-блокатор); розглянути доцільність скерування до спеціалізованого центру для подальшого обстеження.

На будь-якому етапі лікування слід розглядати використання β-блокаторів за наявності специфічних показань для їхнього застосування: ІХС, хронічна серцева недостатність, після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь, у молодих жінок фертильного віку чи тих, які планують вагітність.

Клінічні рекомендації ISH (2020) містять як спрощену класифікацію кардіоваскулярного ризику, так і певні зміни в алгоритмі лікування:

- крок 1 – призначення подвійної комбінації препарату в низьких дозах ІАПФ або БРА + дигідропіридинний БКК (дБКК);
- крок 2 – підвищення подвійної комбінації до повних доз ІАПФ або БРА + дБКК;
- крок 3 (потрійна комбінація) – ІАПФ або БРА + дБКК + тіазидоподібний діуретик;
- крок 4 (при резистентній АГ) – ІАПФ або БРА + дБКК + тіазидоподібний діуретик + спіронолактон чи інші препарати.

ESH (2023) рекомендує використовувати (за можливості) домашнє та амбулаторне моніторування АТ, що покращує прогнозування ризику щодо ураження органів-мішеней і серцево-судинних подій порівняно з офісним вимірюванням АТ. Цільовий рівень АТ для загальної популяції пацієнтів з АГ залишився без змін – <140/80 мм рт. ст. для більшості хворих. Однак у новому документі зазначається, що слід докладати зусиль для досягнення діапазону 120-129/70-79 мм рт. ст., але лише якщо лікування добре переноситься, щоб уникнути ризику його припинення.

Згідно з рекомендаціями ESH (2023), гіпертензією вважається офісний АТ >140/90 мм рт. ст. Однак цільові рівні АТ, яких варто прагнути досягти за допомогою лікування, є дещо нижчими – за умов хорошої переносимості лікування в більшості осіб віком <65 років – 120-129 мм рт. ст., а в більшості осіб віком 65-80 років та >80 років – 130-139 мм рт. ст. Зниження САТ до <120 мм рт. ст. є недоцільним через відсутність будь-яких додаткових переваг. Цільовий ДАТ у всіх пацієнтів (незалежно від рівня ризику та супутніх захворювань) становить <80 мм рт. ст.

У рекомендаціях ESH (2023) підтримано позицію документа 2018 року щодо 5 основних класів препаратів для лікування АГ: ІАПФ, БРА, БКК, тіазидних / тіазидоподібних діуретиків і β-блокаторів. Ці класи препаратів обрано за критеріями, як-от здатність знижувати АТ у формі монотерапії, докази рандомізованих контрольованих досліджень щодо здатності зменшувати захворюваність та смертність і сприятливий профіль безпеки й переносимості. Обирати оптимальний препарат слід індивідуально – на основі показань та протипоказань.

При АГ часто зустрічається підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у спокої (>80 уд./хв), що свідчить про посилену симпатичну активність. Збільшення показників ЧСС супроводжується прогресивним підвищенням ризику розвитку фібриляції передсердь, серцевої недостатності, смертності.



### ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину

- Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЦ, ніж подвоєння дози розувастатину\*
- У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЦ у порівнянні з розувастатином\*
- Додавання езетимібу до терапії статинами знижує ризик кардіоваскулярних подій\*\*

\* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523-530. \*\* Cannon CP, et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЦ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.

**РОЗУЛІП® ПЛЮС.** 1 капсула містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг; або 1 таблетку розувастатину 20 мг та 1 таблетку езетимібу 10 мг. Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами; заміна терапії для пацієнтів з достатнім контролем захворювання при сумісному застосуванні розувастатину та езетимібу в тих самих дозах, що і фіксована комбінація Розуліп® Плюс. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжке порушення функції нирок; міопатія; одночасне застосування циклоспорину; дитячий вік; вагітність, період годування груддю та ін. Побічні реакції. Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, сербязь, міалгія та ін. \*\* Р.П. № UA/16808/01/01, № UA/16807/01/01. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.





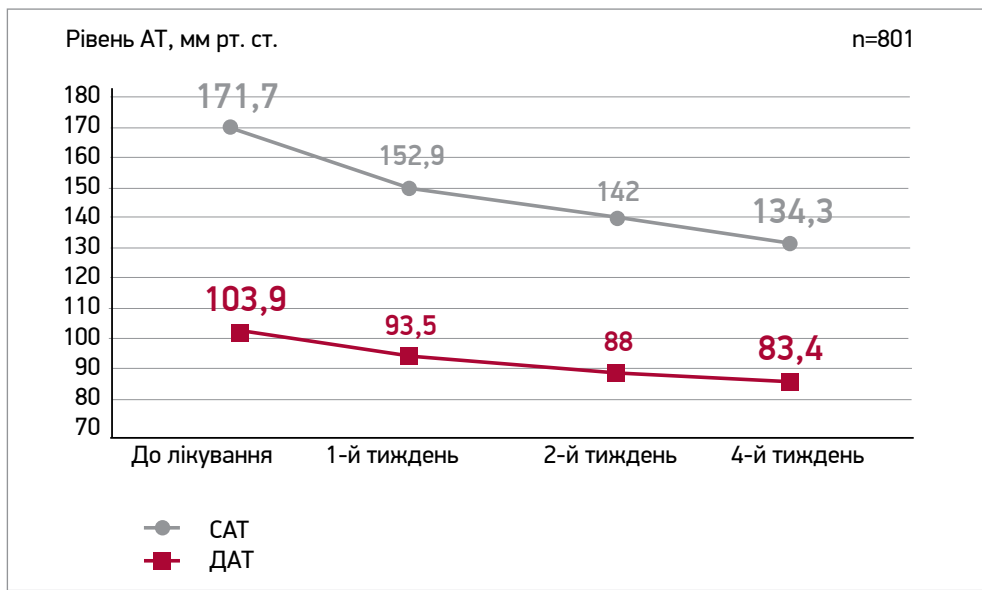


Рис. Дослідження ефективності та безпеки комбінації фіксованої комбінації бісопрололу 5 мг і амлодипіну 5 мг при АГ

Навні докази свідчать, що клінічний фенотип АГ у поєднанні з підвищеною ЧСС є показанням до застосування β-блокаторів. У настанові 2023 року спостерігається тенденція до ширшого призначення β-блокаторів в алгоритмах лікування АГ: «β-блокатори чинять сприятливий ефект при ≈50 клінічних станах, включно з різними серцевими захворюваннями, частково пов'язаними або не пов'язаними з АГ».

Окрім вищезазначеного, застосування β-блокаторів може бути сприятливим за АГ із тахікардією в стані спокою (>80 уд./хв), гіпертензивних кризів, періопераційної АГ, надмірної пресорної відповіді на фізичні навантаження та стреси, синдрому гіперкінетичного серця, портальної гіпертензії, глаукоми, гіпертиреозу, мігрені та деяких інших станів. Цей документ уперше звертає увагу на доцільність призначення β-блокаторів при тривожних і психіатричних розладах (посттравматичний стрес).

У настанові ESH (2023) запроваджено новий термін – «справжня резистентна гіпертензія», що визначається як САТ ≥140 або ДАТ ≥90 мм рт. ст. за наявності таких умов:

- пацієнт приймає максимальні рекомендовані та переносимі дози препаратів, що містять блокатор ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ або БРА), БКК, тіазидний / тіазидоподібний діуретик;
- неадекватний контроль АТ підтверджено амбулаторним (бажано) або домашнім моніторингом;
- були виключені різні причини псевдорезистентної (насамперед поганий комплаєнс) і вторинної гіпертензії.

Для тих, хто не має прогресувальної ХХН (швидкість клубочкової фільтрації >40 мл/хв), можна розглянути денервацію нирок (нова рекомендація). Для пацієнтів із прогресувальною ХХН можна розглянути комбінований діуретичний підхід (хлорталідон і петльовий діуретик) у світлі результатів нещодавнього дослідження CLICK. Водночас до настанов 2023 року включено такі нові теми: АГ у зв'язку з COVID-19 та онкогіпертензія.

В рекомендаціях ESH (2023) підкреслюється, що розвиток первинної АГ – це результат складної взаємодії генетичного фону, способу життя, факторів навколишнього середовища, процесу старіння. До механізмів, залучених до патофізіології АГ, належить вплив ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи, аргінін-вазопресину, імунозапалення, активних форм кисню тощо. Важливо пам'ятати, що існує певний зв'язок між АТ і ризиком ССЗ або летальних ниркових подій з показника офісного САТ >115 і ДАТ >75 мм рт. ст.

Згідно з ESH (2023), на додаток до ступенів АГ, які базуються на значеннях АТ, розрізняють стадії захворювання:

- стадія 1: неускладнена АГ (без ураження органів-мішеней, установленого ССЗ або ХХН ≥2 ст.);
- стадія 2: наявність ураження органів-мішеней, ХХН 3 ст. або цукрового діабету;
- стадія 3: встановлене ССЗ або ХХН 4 або 5 ст.

У пацієнтів з АГ і симптоматичною ІХС перевагу слід віддавати β-блокаторам та БКК (як дигідропіридиноним, так

і недигідропіридиноним), а за потреби – їхній комбінації. Водночас слід пам'ятати, що β-блокатори не рекомендовано комбінувати з недигідропіридиноними БКК. У хворих із нещодавнім інфарктом міокарда β-блокатори покращують прогноз, тому, якщо вони не протипоказані, необхідно їх призначити. Оскільки підвищена ЧСС лінійно корелює з розвитком кардіоваскулярних подій, зниження ЧСС є однією із цілей лікування пацієнтів з ІХС. Із цією метою доцільним є призначення β-блокаторів або недигідропіридиноних БКК. β-Блокатори також широко призначаються за наявності супутньої хронічної серцевої недостатності, фібриляції передсердь.

Контроль АТ – важлива складова зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із хворобою периферичних артерій. Два великі метааналізи показали, що β-блокатори не посилюють симптоматики переміжної кульгавості.

Цілями фармакологічного лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС) є зменшення симптомів стенокардії та ішемії, спричиненої фізичним навантаженням, а також запобігання серцево-судинним подіям. Характеристики оптимального лікування – мінімальні побічні ефекти, максимальна прихильність пацієнта, запобігання серцевим ускладненням (пов'язане із ХКС), задовільний контроль симптомів.

Згідно з рекомендаціями ESC із діагностики та ведення пацієнтів із ХКС до першої лінії антиангінальної терапії належить використання β-блокатора й БКК.

Ефективний препарат для лікування пацієнтів із ХКС – фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну. Бісопролол забезпечує зниження ЧСС, а також потреби міокарда в кисні, амлодипін – зниження загального периферичного опору судин і постнавантаження, розширення коронарних артерій, підвищення продукції NO ендотелієм стінок судин.

Дослідження TIBBS продемонструвало, що бісопролол в одноразовій добовій дозі є ефективним антиангінальним і протиішемічним лікуванням. Його застосування зумовило зменшення кількості та тривалості транзиторних епізодів ішемії у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, а також ранкового піку ішемічної активності. За результатами досліджень CIBIS-II/CIBIS-III, терапія цим препаратом сприяє зниженню ризику смерті від усіх причин, раптової смерті, а також ризику ССЗ.

Що стосується ефективності амлодипіну, то, за результатами дослідження CAMELOT/PREVENT, застосування цього препарату пацієнтами з ІХС і нормальним АТ спричинило зменшення серцево-судинних подій, уповільнення прогресування атеросклерозу, зменшення кількості госпіталізацій щодо нестабільної стенокардії та ревазуляризації. У дослідженні ASCOT-BPLA продемонстровано, що терапія амлодипіном сприяє зниженню загальної смертності на 11%, серцево-судинної смертності на 24%, загальної кількості серцево-судинних подій і втручань на 16%. На тлі лікування амлодипіном загальна кількість випадків досягнення коронарних кінцевих точок зменшилася на 13%, ризик розвитку летального і нефатального

інсульту – на 23%. В учасників, які отримували амлодипін, зафіксовано також суттєве зниження (на 30%) частоти випадків уперше діагностованого діабету.

Нещодавнє дослідження ефективності та безпеки фіксованої комбінації бісопрололу 5 мг і амлодипіну 5 мг при АГ (було залучено 801 пацієнта, тривалість лікування – 4 тиж), показало відмінну й хорошу ефективність контролю АТ і переносимість препарату в 91,4% (рис.) (Rana R., Patil A., 2022).

Також було проведено дослідження за участю 740 пацієнтів із метою оцінити прихильність хворих до фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну. Випробування продемонструвало відмінну та хорошу прихильність до лікування впродовж 6 міс у 98% пацієнтів. Частота побічних ефектів – 0,3% (Hostalek U., Koch E., 2017).

На вітчизняному ринку фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну представлена препаратом Алотендин компанії «EGIS». Бісопролол у складі Алотендину чинить антигіпертензивну (зниження хвилинного об'єму серця, зменшення симпатичної стимуляції периферичних судин, пригнічення вивільнення реніну нирками) та антиангінальну дію (сповільнення ЧСС, зниження потреби міокарда в кисні). Антигіпертензивний ефект амлодипіну пов'язаний з прямою релаксуючою дією на гладку мускулатуру судин, антиангінальний – такими діями, як зменшення загального периферичного опору, споживання енергії міокардом та його потреби в кисні, розширення основних коронарних артерій та артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда.

На сьогодні Алотендин – єдина комбінація бісопрололу й амлодипіну в Україні. Препарат застосовується як перша лінія антиангінальної терапії згідно з рекомендаціями ESC (2019).

Один із факторів високого ризику ССЗ – дисліпідемія. Згідно з настановою ESC і Європейського товариства атеросклерозу (EAS, 2019), для пацієнтів із дуже високим ризиком ССЗ рекомендований цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності

(ХС ЛПНЩ) <1,4 ммоль/л (або зниження щонайменше на 50% від початкового рівня).

За наявності високого ризику ССЗ терапевтична тактика має забезпечувати зниження на ≥50% ХС ЛПНЩ від початкового показника та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л. У разі помірного ризику ССЗ доцільно прагнути цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л і низького <3,0 ммоль/л.

Ефективним препаратом для зниження ХС ЛПНЩ є Розуліп® Плюс – комбінація розувастатину (10 мг) і езетимібу (10 мг). У дослідженнях показано, що подвоєння дози розувастатину з 10 до 20 мг знижує рівень ХС ЛПНЩ на 6,3%, а рівень тригліцеридів – на 2,9%, тоді як додавання езетимібу 10 мг до розувастатину 10 мг – на 23,7 і 9,8% відповідно. Отже, така комбінація є у 4 рази ефективнішою для зниження рівня ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину, а також утричі ефективнішою для зниження рівня тригліцеридів (Jones P.H. et al., 2003; Bays H.E. et al., 2011).

За результатами міжнародного дослідження ефективності та безпеки додавання езетимібу до статинової терапії IMPROVE-IT, продемонстровано, що додавання езетимібу до терапії статинами ще більше знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів після гострого коронарного синдрому (Eri Toda Kato et al., 2017).

Езетиміб і статини мають комплементарний механізм дії. Така комбінація забезпечує зниження кількості холестерину в печінці, посилення експресії рецепторів ЛПНЩ, підвищення виведення ХС ЛПНЩ (Grigore L. et al., 2008).

Отже, при веденні пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком слід завжди розглядати можливість призначення фіксованих комбінацій препаратів для кращої прихильності до призначеної терапії. Препарат Алотендин доцільно застосовувати для лікування пацієнтів із показаннями до призначення β-блокаторів й антагоністів кальцію, Розуліп® Плюс – хворим для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Підготував Олександр Соловійов

3

КОНТРОЛЬ

# АЛОТЕНДИН

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

КОМПЛАЄНС

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія

**Алотендин**  
бісопролол/амлодипін  
10 мг (mg)/5 мг (mg)

**Алотендин**  
бісопролол/амлодипін  
5 мг (mg)/5 мг (mg)

**Алотендин**  
бісопролол/амлодипін  
5 мг (mg)/10 мг (mg)

**Показання.** Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія, як засіб терапії у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється окремими засобами бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозах. **Спосіб застосування та дози.** 1 таблетка на добу. Бажано вранці після їди приймати їжу. Максимальна доза – 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **Протипоказання.** Стабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, брадикардія, астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, сонливість. **Категорія вади.** Відсутність за ретиною жовті. **РД.** № 01/1929/01/01, № 01/1929/01/03, № 01/1929/01/04. **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 EGIS. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-1. Тел.: +38 (044) 496 05 39; факс: +38 (044) 496 05 38.



# Ефективність рослинного лікарського засобу BNO 1016 у лікуванні гострого риносинуситу в контексті раціональної антибіотикотерапії

**Гострий риносинусит (ГРС) являє собою інфекцію верхніх дихальних шляхів, поширеність якої протягом 1 року становить 6-15% [1]. Велика кількість звернень пацієнтів до лікарів первинної ланки створює значний економічний тягар для системи охорони здоров'я [2]. В Європі, наприклад, 1-2% звернень до лікарів зумовлено підозрою на ГРС [1]. У США на частку ГРС припадає 2-10% звернень до лікарів первинної медичної допомоги й отоларингологів [3]; прямі витрати, пов'язані з ГРС, у 2000 р. оцінювалися майже в 6 млрд доларів США [4].**

Хоча зазвичай ГРС є наслідком вірусної застуди, його часто лікують антибіотиками (АБ) [5]. Надмірне використання АБ, особливо без показань, спричиняє розвиток антибіотикорезистентності, що вважається світовою проблемою [6]. Згідно з чинними настановами ГРС слід лікувати симптоматично за допомогою деконгестантів (<10 днів), нестероїдних протизапальних препаратів / парацетамолу, цинку (в разі потреби), вітаміну С, сольових спреїв / полоскань або рослинних лікарських засобів (ЛЗ) [1, 3, 7].

Синупрет® екстракт є препаратом рослинного походження для лікування ГРС; він містить спеціальний сухий екстракт BNO 1016 кореня генціани (*Gentiana lutea L.*), квіток первоцвіту (*Primula veris L.*), трави щавлю (*Rumex crispus L.*), квіток бузини (*Sambucus nigra L.*) та трави вербени (*Verbena officinalis L.*). BNO 1016 або BNO 1011 (те саме, що й BNO 1016, але без допоміжних речовин) притаманні мукосекретолітичні та секретомоторні [8-11], протизапальні [12, 13], противірусні [14, 15] властивості, добре доведені *in vitro* й *in vivo*. Але як щодо результатів клінічних досліджень з оцінки ефективності цього ЛЗ?

Ефективність BNO 1016 уже оцінено у двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих багатоцентрових клінічних дослідженнях, які відповідали вимогам Належної клінічної практики (GCP) та проводилися в Німеччині. Клінічне випробування ARhiSi-1 фази ІІ/ІІІ з вибору оптимального режиму дозування [20] довело ефективність за кількома вторинними кінцевими точками. Наприклад, за шкалою основних симптомів (Major Symptom Score, MSS) – часто використовуваною комбінованою шкалою, яка заснована на оцінці 5 основних ознак риносинуситу: ринореї (виділень із носа), постназального синдрому, закладеності носа, головного болю та болю/тиску в обличчі [4, 21]. В іншому підтверджувальному клінічному дослідженні ARhiSi-2 ІІІ фази оцінювали показники MSS як первинну кінцеву точку. BNO 1016 продемонстрував перевагу над плацебо із середньою різницею в  $1,03 \pm 0,24$  бала ( $p=0,0008$ ) за показниками шкали MSS на 14-й день терапії [22]. Новий метааналіз двох рандомізованих клінічних досліджень проведено з метою отримання доведеної відповіді на запитання «Чи може BNO 1016 працювати?». Результати проспективного когортного

дослідження, заснованого на даних реальної клінічної практики, дають уявлення про те, чи «працює» BNO 1016 та чи може його прийом сприяти зменшенню нераціональної антибіотикотерапії ГРС.

## Матеріали та методи

Ми провели метааналіз клінічних досліджень ARhiSi-1 (EudraCT № 2008-002794-13) та ARhiSi-2 (EudraCT № 2009-016682-28) із загальною кількістю 676 пацієнтів, аналізуючи зниження показників шкали MMS і покращення значень тесту «Синоназальні результати-20» (Sino-Nasal Outcome Test 20, SNOT-20) на тлі застосування рослинного ЛЗ BNO 1016. Нами виконане ретроспективне когортне дослідження ( $n=203\ 382$ ), у якому порівнювали реальну ефективність BNO 1016 у зменшенні ГРС-асоційованих несприятливих наслідків порівняно із застосуванням АБ, деяких інших загальноприйнятих методів терапії.

## Результати

**Метааналіз здатності BNO 1016 полегшувати ознаки ГРС і покращувати якість життя, пов'язану зі здоров'ям, у разі ГРС**

Метааналіз ґрунтується на результатах лікування 676 пацієнтів, які брали участь у дослідженні ARhiSi-1, ARhiSi-2 й отримували 480 мг BNO 1016 або плацебо. У пацієнтів, які приймали BNO 1016, на 14-й день лікування значно покращилися значення шкали MSS порівняно з хворими із загальною популяцією, котрі отримували плацебо (зниження до 2,5 vs 3,5 балів). Середньоквадратична різниця (СКР) значень MSS між пацієнтами, які отримували BNO 1016, та хворими, які приймали плацебо, становила -1,9 ( $p<0,0001$ ). У підгрупі пацієнтів із помірними/тяжкими симптомами за шкалою MSS, оціненими до початку терапії ( $MSS \geq 10$ ), тобто в осіб із тяжким перебігом ГРС, спостерігали навіть значніше покращення: середній показник MSS в основній групі становив 2,4 vs 4,1 бала в групі плацебо; на 14-й день терапії СКР становила -2,3 бала ( $p<0,0001$ ). У підгрупі пацієнтів із мінімальними/помірними ознаками ГРС згідно з вихідними даними MSS покращення було менш вираженим, але статистично вірогідним порівняно з плацебо (СКР -0,7;  $p=0,016$ ).

Якість життя пацієнтів оцінювали за опитувальником SNOT-20, оскільки на момент проведення дослідження була доступна німецькомовна версія анкети. На 14-й день терапії загальний бал за шкалою SNOT-20 у групі BNO 1016 був вірогідно нижче за такий у групі плацебо (12,3 vs 15,8 бала). СКР (-3,5) між цими двома показниками була статистично вірогідною ( $p=0,001$ ). У підгрупі пацієнтів із помірними/тяжкими симптомами згідно з вихідними значеннями MSS ( $\geq 10$ ), які приймали BNO 1016, покращення шкали SNOT-20 на 14-й день терапії також було вираженішим порівняно з плацебо: 12,3 vs 18,7 бала відповідно; СКР між двома групами становила -4,9 бала ( $p=0,0158$ ). В осіб із мінімальними/легкими ознаками ГРС згідно з вихідними значеннями MSS також спостерігали покращення, але менш виражене (12,3 vs 14,5 бала; СКР -2,1;  $p=0,0932$ ).

Щодо безпеки, то відсоток пацієнтів, які повідомили принаймні про 1 небажане явище, був вищий у групі плацебо, ніж у групі BNO 1016. Загалом переносимість лікування була оцінена як дуже добра.

**Аналіз реальних даних щодо ефективності BNO 1016 у хворих на ГРС**

Із метою визначення реальної ефективності BNO 1016 у разі ГРС проаналізовано результати ретроспективного когортного дослідження з використанням бази даних IMS® Disease Analyzer. Загалом в аналіз включено дані 203 382 пацієнтів із діагнозом ГРС, установленим лікарем загальної практики ( $n=120\ 178$ ) або отоларингологом ( $n=83\ 204$ ) протягом січня 2012 р. – грудня 2020 р. Результати терапії ГРС за допомогою BNO 1016 протягом 365 днів порівнювали з 9 іншими загальноприйнятими способами лікування (переважно АБ у вигляді моно- чи комбінованої терапії), які є найпоширенішими схемами терапії ГРС у повсякденній клінічній практиці, хоча частково не мають схвалених показань до застосування. Щодо основних результатів: аналізували призначення АБ протягом перших 30 днів і наступних 31-365 днів, видані тривалі лікарняні листи ( $\geq 7$  днів).

Більшість пацієнтів ( $n=94\ 756$ ) продовжували отримувати монотерапію АБ як початкове лікування ГРС; 49 213 приймали АБ у комбінації з іншими ЛЗ. Майже всі пацієнти, які приймали АБ (моно- чи комбінована терапія) з початку дослідження, мали значно вищий ризик призначення АБ протягом наступних 30 днів після початку терапії порівняно з групою BNO 1016. Майже всі пацієнти, яким призначали моно- чи комбіновану терапію АБ, мали вірогідно вищий ризик призначення АБ протягом наступних 31-365 днів. Відношення шансів (ВШ) призначення АБ у майбутньому було досить високим і становило 2,25-3,54. Лікування топічними інгаляційними кортикостероїдами супроводжувалося достовірно високим ризиком призначення АБ (ВШ 1,57). На противагу цьому лікування BNO 1016 лише у 2,1% випадків асоціювалося з необхідністю призначення АБ для лікування ГРС протягом усього періоду спостереження. Отже, жодна терапія не показала кращих результатів (ВШ <1), аніж монотерапія BNO 1016, у запобіганні майбутній антибіотикотерапії.

Крім того, проаналізовано лікарняні листи тривалістю  $\geq 7$  днів, видані протягом перших 30 днів. На відміну від інших кінцевих точок дані щодо лікарняних листів аналізували лише для пацієнтів віком 18-65 років, діагноз яких було встановлено лікарем загальної практики. Порівняно з BNO 1016 застосування інших методів лікування асоціювалося зі значно вищим ВШ тривалого перебування на лікарняному ( $\geq 7$  днів): 1,09-1,55. Прийом топічними інгаляційними кортикостероїдів асоціювався зі значним зниженням ризику тривалого ( $\geq 7$  днів) перебування на лікарняному (ВШ 0,68). Отже, терапія BNO 1016 супроводжується значно меншим або еквівалентним ризиком тривалого перебування на лікарняному ( $\geq 7$  днів) порівняно з іншими методами терапії.

## Висновки

Результати метааналізу, представлені в цій роботі, підтверджують клінічну ефективність і демонструють дієвість рослинного ЛЗ BNO 1016 у реальній клінічній практиці. Цей препарат є цінним, ефективним із позицій доказової медицини способом лікування ГРС, коли призначення АБ не показано.

Bittner C. et al. Efficacy and effectiveness of the herbal medicinal product BNO 1016 in the management of acute sinusitis in the context of antibiotic stewardship. *Postgrad. Med.* 2023; 135 (6): 607-614. doi: 10.1080/00325481.2023.2234274.

Переклала з англ. **Тетяна Можина**



**НЕЖИТЬ? СИНУСИТ?**

**Синупрет® екстракт**

- усуває нежить<sup>1</sup>
- полегшує носове дихання<sup>2</sup>
- запобігає ускладненням<sup>3</sup>

**ЛІКУЄ НЕЖИТЬ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ**

СИНУПРЕТ® ЕКСТРАКТ таблетки, покриті оболонкою № 20. Р. П. № UA/15267/01/01. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). Спосіб застосування та дози: Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії. 1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006. 2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006. 3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМБ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Додатність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Клюшнікова), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 24-26. Виробник: Біоноріка СЕ (Німеччина), ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



# Обґрунтування застосування фіксованої комбінації інтраназального кортикостероїда мометазону та антигістамінного засобу олопатадину в терапії у пацієнтів з алергічним ринітом різного ступеня тяжкості

Резолюція наради експертів під егідою ГО «Асоціація алергологів України» (ААУ) та Ради експертів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України з питань алергології та імунології

Алергічний риніт (АР) є глобальною проблемою охорони здоров'я, на нього хворіє від 10 до 20% населення, а серед дітей – від 4,0 до 40%. Останніми роками спостерігається зростання частоти алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів, що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних (частка в структурі алергологічної та отоларингологічної патології) показників. Згідно з результатами досліджень, проведених за програмою ISAAC у багатьох регіонах світу, перше місце за поширеністю алергічних симптомів посідає Україна, яка поділяє його з Великою Британією.

АР середньої тяжкості та тяжкий суттєво впливає на якість життя пацієнта. Відповідно, в лікуванні ці пацієнти потребуватимуть індивідуалізованого підходу, тобто диференційованої фармакотерапії. Фармакотерапія АР є ключовою для пацієнта, якому важливо якомога швидше досягти контролю над симптомами захворювання, що дасть змогу покращити якість життя та повернутися до нормального рівня працездатності та активності.

- 1 Медикаментозна корекція АР має на меті полегшення симптомів, покращення якості та продуктивності життя за умов мінімально необхідного обсягу лікування.
- 2 Вибір терапії є індивідуальним і залежить від перебігу захворювання. Середня та тяжка форми АР потребують комплексного підходу, зокрема застосування комбінованих препаратів для одночасного впливу на основні ланки алергічного запалення.
- 3 У пацієнтів із середньою та тяжкою формами АР для прискорення настання ефекту як стартової терапії рекомендувати комбінацію топічного інтраназального кортикостероїда (ІКС) та інтраназального антигістамінного (ІНАГ) препарату (наприклад, комбінацію мометазону фууроату та олопатадину гідрохлориду). Застосування цих препаратів в одному пристрої має клінічну перевагу порівняно з монотерапією ІКС або ІНАГ.
- 4 Пацієнтам з АР як можливої системну терапію рекомендувати застосування блокаторів ЛТ-рецепторів або пероральних H<sub>1</sub>-блокаторів. Блокатори ЛТ-рецепторів рекомендовані дорослим і дітям із сезонним АР і дошкільнятам із персистуючим АР з урахуванням безпеки та доброї переносимості, антигістамінні препарати рекомендовані дорослим і дітям з сезонним АР і дошкільнятам з персистуючим АР з точки зору вартості.
- 5 Для пацієнтів із супутньою патологією АР та БА рекомендувати фіксовану комбінацію монтелукасту та левоцетиризину для більш швидкого досягнення контролю симптомів АР та полегшення симптомів БА. Після досягнення контролю розглянути можливість відміни левоцетиризину та застосування монтелукасту на більш тривалий період.
- 6 Організувати міждисциплінарні освітні програми для лікарів різних спеціальностей (оториноларингологів, алергологів, терапевтів і лікарів загальної практики) з метою підвищення рівня їх обізнаності про сучасні підходи щодо діагностики та раціональної терапії АР.

**РІАЛТРИС**  
ОЛОПАТАДИНУ ГІДРОХЛОРИД +  
МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Нова  
ФІКСОВАНА  
КОМБІНАЦІЯ  
ДЛЯ ТЕРАПІЇ  
АЛЕРГІЧНОГО  
РИНІТУ

Моя  
КОМБІНАЦІЯ  
для  
вдалого дня\*

\*Полегшення симптомів АР та показники якості життя порівняно з плацебо (p < 0,05)\*

glenmark  
A new way for a new world

Назальний спрей RYALTRIS® – це єдиний препарат, який містить фіксовані дози олопатадину, доведеного антагоніста H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів, і мометазону фууроату, кортикостероїда, який демонструє потужну протизапальну дію [1].

RYALTRIS® назальний спрей забезпечує швидке і тривале полегшення як назальних, так і очних симптомів, що асоціюються із сезонним АР. RYALTRIS® назальний спрей продемонстрував значне полегшення як назальних, так і очних симптомів у порівнянні з плацебо. RYALTRIS® назальний спрей має сприятливий рівень безпеки і переносимості [2-4].

Враховуючи вищевикладене, вважаємо за доцільне використання препарату RYALTRIS® у пацієнтів з АР при симптомах помірної тяжкості та тяжкими.

**С.В. Зайков**, президент ААУ, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ); **Є.М. Дитятковська**, голова групи експертів МОЗ України за напрямом «Алергологічна допомога та імунологія», помічник-консультант міністра охорони здоров'я України, заслужений лікар України, член ААУ, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 2, фтизіатрії, клінічної імунології та професійних хвороб Дніпровського державного медичного університету; **Л.І. Романюк**, віцепрезидент ААУ, д.м.н., професор; **І.В. Гогунська**, віцепрезидент ААУ, заступник керівника Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха ДУ «Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломийченка НАМН України» (м. Київ), д.м.н., професор; **А.Є. Богомолов**, відповідальний секретар президії ААУ, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології та алергології Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова, та інші провідні фахівці з алергології в рамках наради алергологів 29.09.2023

1. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz?open document&styp=1C840DAB807531BC2258AB6003 BCCBC>



2. Patel P. et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 122: 160-166.

3. Gross G.N., Berman G., Amar N.J. et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 122 (6): 630-638.

4. Segall N., Prenner B., Lumry W. et al. Allergy Asthma Proc. 2019; 40 (5): 301-310.



**В.І. Березняков**, к.м.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту «Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», кафедри професійно орієнтованих дисциплін Харківського міжнародного медичного університету, кафедри загальної практики – сімейної медицини Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету.  
**М.Є. Березнякова**, д.м.н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету

## Гострий бронхіт. Раціональне ведення пацієнтів

**Гострий бронхіт (ГБ) – актуальне питання сучасної клінічної практики. Одним з основних його симптомів є гострий кашель [1]; згідно зі статистикою Європейського Союзу, кашель – причина половини нових зареєстрованих звернень до лікаря загальної практики [2]; він не лише має неабияке суто медичне значення, а й є серйозною соціально-економічною проблемою через значне навантаження і витрати на систему охорони здоров'я. Водночас варто зауважити, що ГБ – одна з найчастіших причин нераціонального призначення препаратів антибіотиків (АБ) [3]. Вищезазначене ілюструє актуальність проблеми ГБ у сучасній клінічній практиці та необхідність пошуку оптимальних підходів до лікування ГБ, де особлива увага має приділятися раціональному призначенню АБ.**

Згідно з визначенням, запропонованим експертами Європейського респіраторного товариства, ГБ – це гостре захворювання, що розвивається в пацієнта за відсутності хронічного захворювання легень; характеризується кашлем (продуктивним або непродуктивним), а також іншими скаргами чи симптомами, що свідчать про інфекцію нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) (відходження мокротиння, задишка, хрипи в легенях, дискомфорт або біль у грудній клітці), а також не мають іншого пояснення, як, наприклад, синусит або астма [1]. Одразу звертає на себе увагу наявність конкретних критеріїв виключення ГБ, як-от бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, а також акцент на появі в пацієнта кашлю; водночас інші симптоми, як-от задишка, біль у грудній клітці тощо, можуть бути як наявними, так і відсутні. Отже, хоча ГБ і не можна назвати «діагнозом виключення» в клінічній практиці, він потребує наявності певних критеріїв і умов для його встановлення.

Діагностика ГБ потребує уваги до етіології, адже вона може бути різноманітною. Здебільшого ГБ – вірусне захворювання, зумовлене такими збудниками, як корона-, рино- та аденовіруси. Можлива і бактеріальна етіологія; в такому разі найімовірнішими збудниками будуть *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* та *B. pertussis*. Цілковито можливо, що будуть виділені й звичніші респіраторні патогени: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, проте слід зазначити, що їхня здатність спричинити ГБ у дорослих без супутнього захворювання легень наразі не доведена [4]. Також існує можливість ГБ неінфекційної етіології: вдихання алергенів на роботі чи вдома, куріння тютюну або марихуани, вдихання аміаку, інших повітряних поллютантів.

Під час діагностики ГБ насамперед слід звертати увагу на наявність кашлю, який у типових випадках є гострим, тобто його тривалість складає від 1 до 3 тиж. Серед додаткових ознак: відходження мокротиння, задишка, утруднене гучне дихання, біль у грудній клітці, підвищення температури тіла, а також фізикальні ознаки. Для уточнення діагнозу можна застосувати додаткові методи дослідження (як лабораторні, так й інструментальні), зокрема візуалізаційні. Однак поширеним є застосування рентгенографії органів грудної клітки, що, на жаль, часто можна спостерігати у вітчизняній клінічній практиці, а це неправильно.

Показання для застосування рентгенографії органів грудної клітки в хворого на ГБ:

- ✓ частота серцевих скорочень >100 уд./хв;
- ✓ частота дихальних рухів >24 д. р./хв;
- ✓ температура тіла >38 °C;
- ✓ аускультативні дані, що свідчать про можливу наявність випоту в легенях.

Крім того, згідно з даними систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень (РКД), проведеного групою авторів Кокранівської співпраці, рутинна рентгенографія органів грудної клітки не впливає на клінічні результати в дорослих і дітей, які звертаються до лікаря з ознаками та симптомами, що свідчать про ІНДШ, хоча цей висновок може бути послаблений ризиком упередженості досліджень і відсутністю доступних повних даних [5].

Гнійне мокротиння не свідчить про бактеріальну інфекцію в легенях, а є звичайним наслідком активності лейкоцитів – складової імунної відповіді організму на інфекцію чи запалення. Гнійне мокротиння містить білий кров'яний шар, який складається зі значної кількості лейкоцитів. Це може надати мокротинню густоти та кольору, який асоціюється із гноем. Однак важливо враховувати, що не завжди гнійне мокротиння свідчить про бактеріальну

інфекцію в легенях за ГБ. Такі симптоми можуть спостерігатися у вірусних інфекціях або бути результатом запалення без наявності бактерій. Отже, далеко не в усіх випадках необхідно відразу робити рентген органів грудної клітки та призначати АБ.

У клінічній ситуації, коли лікар бачить пацієнта з кашлем, мокротинням, підвищенням температури тіла та загальними ознаками астеничного синдрому (як реакції на інфекцію), спостерігає зміни в аускультативній картині, це зумовлює формування швидкого висновку щодо призначення АБ. І дійсно, будь-яка складна проблема має просте рішення, але зазвичай воно неправильне. Слід згадати низку особливостей ГБ, адже вони можуть спричинити появу зовсім інших міркувань у контексті лікування, зокрема призначення АБ.

Етіологія ГБ – здебільшого вірусна, а АБ не діють на віруси. Така ситуація із ГБ неунікальна, адже гострий риносинусит (ГС) також може мати як вірусну етіологію, так і бактеріальну, проте важливим є співвідношення, оскільки на бактерії припадає усього від 0,5 до 2%; лише тоді можна говорити про гострий бактеріальний риносинусит, а решта випадків (>98%) зумовлена вірусами [6]. Однак є і контраргументи.

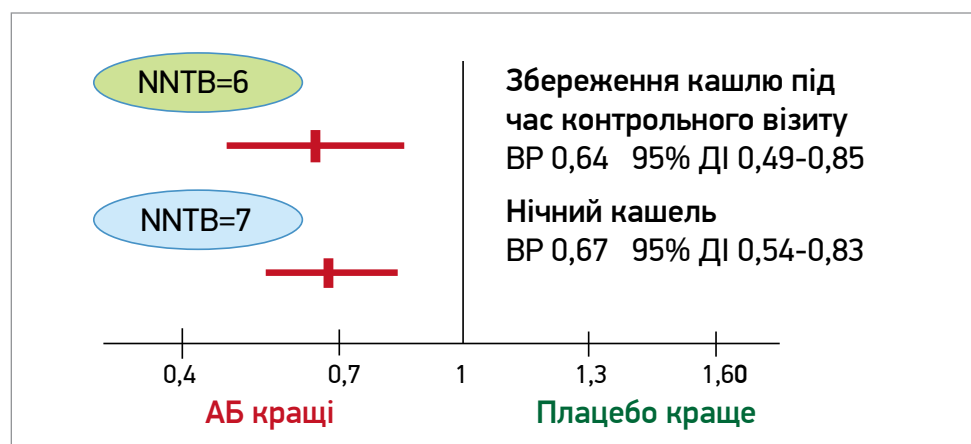


Рис. 1. Порівняльна ефективність АБ і плацебо в хворих на ГБ

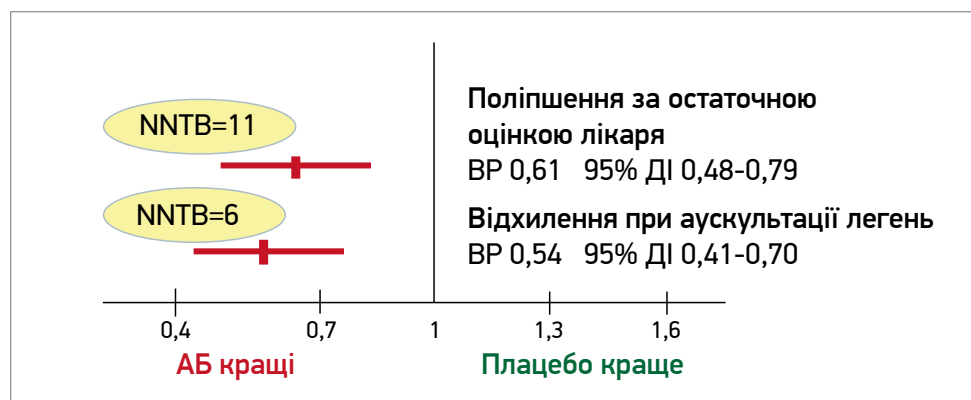


Рис. 2. Порівняльна ефективність АБ і плацебо в хворих на ГБ



В.І. Березняков



М.Є. Березнякова

95% хворих на негоспітальну пневмонію кашляють, але в чинних національних і міжнародних рекомендаціях обговорюється застосування саме АБ, а не протикашльових, експекторантів та інших засобів, які б можна було застосувати проти кашлю. Отже, можна дійти висновку, що АБ – це не препарати для лікування кашлю, але вони щонайменше можуть впливати на результати в хворих із кашлем (нехай і в непрямий спосіб).

У рекомендаціях Європейського респіраторного товариства надано показання до застосування АБ при ГБ [1], що передбачено для таких ситуацій:

- АБ слід призначити хворим із передбачуваною або безсумнівною пневмонією;
- АБ можуть призначитися хворим з ІНДШ і важкими супутніми захворюваннями:

- ☑ окремі види загострень ХОЗЛ;
- ☑ серцева недостатність;
- ☑ інсулінозалежний цукровий діабет;
- ☑ тяжкі неврологічні розлади (інсульт тощо).

У 2017 році опубліковано систематичний огляд 17 РКД (≈5000 учасників) у пацієнтів із ГБ [7]. Лікування АБ порівнювалося із плацебо та відсутністю лікування.

Результати свідчать про доцільність призначення антибіотикотерапії хворим на ГБ, оскільки статистично значуще зменшувалася кількість хворих, у яких зберігався кашель під час контрольного візиту, а також нічний кашель ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Щоб хоча б в 1 пацієнта вдалося досягти такого ефекту, потрібно пролікувати 6 або 7 хворих, яким АБ не показані, що змушує зовсім по-іншому інтерпретувати дані.

Те саме стосується поліпшення за остаточною оцінкою лікаря, а також позитивної динаміки аускультативної картини ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Найважливішими є такі параметри: кількість днів, коли пацієнт почувався хворим, а також кількість днів обмеження активності. За цими параметрами АБ продемонстрували перевагу ( $p < 0,05$ ) порівняно із плацебо, проте в абсолютних цифрах ця статистична перевага не має клінічного значення, адже кількість днів, коли пацієнт почувався хворим (за умов застосування АБ), зменшилася всього на 15 год, а кількість днів обмеження активності – на 12 год. Звісно, при застосуванні АБ збільшується кількість небажаних лікарських явищ, асоційованих з їхнім застосуванням. Ці висновки були підтверджені в подальших дослідженнях [8]. Отже, призначення АБ за ГБ зазвичай не є виправданим, а також асоціюється



зі збільшенням кількості побічних ефектів. Стратегії боротьби з антибіотикорезистентністю багатьох європейських країн, зокрема Норвегії, спрямовані на зменшення призначень АБ при інфекціях дихальних шляхів, зокрема АБ широкого спектра дії, наприклад, перехід до ширшого використання феноксиметилпеніциліну [9].

Отже, в пацієнтів із ГБ АБ призначаються за:

- підозри на кашлюк (винятково в продромальній фазі захворювання, тобто до 21-ї доби) [10];
- тяжкого загального стану;
- підозри на пневмонію;
- високого ризику ускладнень через супутні тяжкі серцево-судинні захворювання, хвороби нирок, печінки тощо;
- а також особам віком >65 років із  $\geq 1$  критеріями чи віком >80 років із  $\geq 1$  критерієм:
  - ☑ госпіталізація попереднього року;
  - ☑ діабет 1 або 2 типу;
  - ☑ ХСН в анамнезі;
  - ☑ поточний прийом глюкокортикоїдів внутрішньо.

АБ слід призначати винятково за наявності показань, а при ГБ ці показання є досить обмеженими з огляду на переважно вірусну етіологію захворювання [11].

З огляду на вищезазначене постає таке запитання: чим лікувати ГБ, якщо призначення АБ можливе лише в досить обмеженій кількості клінічних ситуацій?

Експерти Європейського респіраторного товариства висловилися проти застосування експекторантів, протикашльових, муколітичних, антигістамінних, інгаляційних кортикостероїдів і бронходилататорів для лікування кашлю за ІНДШ, зокрема при ГБ, лікарями первинної ланки [1]. Ця теза підтверджується відсутністю відповідних систематичних оглядів і метааналізів досліджень, які б могли підтвердити ефективність вищезазначених груп препаратів, зокрема в базі даних авторів Кокранівської співпраці, яка є однією із найповажніших джерел доказової інформації [12]. Проте існують обмежені дані щодо  $\beta_2$ -агоністів, але їхнє застосування не впливало на перебіг гострого кашлю за відсутності відхилень при обстеженні легень; водночас застосування  $\beta_2$ -агоністів було пов'язано з виникненням тремору та нервозності в дорослих; у цьому систематичному огляді також був задіяний і педіатричний контингент хворих, але дані не досягли статистичної значущості [13]. З огляду на незначну кількість учасників-дітей можна припустити, що побічні ефекти в разі застосування  $\beta_2$ -агоністів проявилися б за збільшення кількості учасників. Що стосується застосування безрецептурних препаратів за ГБ, то доказова база попри значну кількість досліджень та учасників є гетерогенною [14]. Можна припустити, що одним із ключових факторів є те, що це комбіновані препарати, адже вони можуть включати протикашльові засоби, експекторанти, симпатоміметики та/або антигістаміни (нерідко разом із заспокійливими препаратами), отже, може бути досить складно визначити, який саме компонент надає потрібний терапевтичний ефект.

Досить звичними у вітчизняній клінічній практиці є муколітики, експекторанти та протикашльові засоби, але

вони не мають доказової бази при ГБ і не рекомендовані до застосування, що залишає лише одну групу лікарських засобів, які підходять для лікування ГБ, мають доказову базу, а також рекомендовані для застосування в клінічних рекомендаціях (як національних, так і міжнародних). Це – лікарські засоби рослинного походження.

Для успішного застосування рослинних лікарських засобів у сучасній клінічній практиці слід урахувати низку особливостей цієї групи препаратів, вимоги до них, без дотримання яких успішне досягнення терапевтичного ефекту є неочевидним. Слід звернути увагу на політерапевтичність ефектів препаратів рослинного походження – кожен із них забезпечується окремим компонентом препарату, але в клінічній практиці буває складно визначити, який саме компонент забезпечує конкретний ефект, оскільки в багатьох випадках складу препарату рослинного походження є недостатньо вивченим, що спричиняє обмежене розуміння властивостей, якими цей препарат володіє, отже, недостатньо грамотними є інструкції із застосування [15].

В сучасній клінічній практиці загальноприйнятим є використання стандартизованих препаратів, під час виробництва яких застосовуються стандарти GMP (Good Manufacturing Practice) [16], проте переважна кількість рослинних лікарських засобів не є стандартизованою, тобто виробляється без урахування стандартів GMP, що зумовлює біохімічну немогенність від 1,5 до 4 разів навіть у рамках одного виду. Звісно, це впливає і на клінічні результати, роблячи ефекти таких фармакотерапевтичних втручань цілком непередбачуваними та потенційно небезпечними. На сьогодні міф про «безпеку» рослинних лікарських засобів не витримує критики [17]. Також маємо констатувати, що в переважній більшості рослинних лікарських засобів, що застосовуються для терапії ГБ (гострого кашлю), відсутня серйозна доказова база. В базі даних авторів Кокранівської співпраці опубліковано систематичний огляд досліджень ефективності китайських лікарських трав у лікуванні ГБ. Проте із 74 досліджень, які було включено до огляду, жодне не вдалося визнати рандомізованим клінічним через недотримання наявної методології. Наразі не можна зробити обґрунтованих і сталих висновків щодо ефективності та профілю безпеки китайських лікарських трав [18]. Слід зауважити, що такий результат, імовірно, обумовлений порушеннями методології, різною якістю включених досліджень та особливостями рослинних лікарських засобів, про які було зазначено вище, тому це питання потребує подальшого дослідження з акцентом на особливості, принципи східної, китайської медицини.

Ситуація з доказовою базою окремих фітопрепаратів у західній півкулі є набагато позитивнішою, зокрема, провідну позицію в просуванні фітотерапії займає Німеччина. Так, у 2015 році опубліковано огляд досліджень, де оцінювали стан доказової бази фітопрепаратів у лікуванні ГБ [19]. З 11 доступних для аналізу досліджень 4 присвячувалося різним фітопрепаратам (сухий екстракт чебрецю і кореня


примули, рідкий екстракт чебрецю та листя плюща звичайного, рідкий екстракт чебрецю і настоянка кореня примули, препарат настурції та кореня хрину) [20-23]. У всіх 4 дослідженнях продемонстровано позитивний ефект відповідних препаратів при ГБ, проте звертає на себе увагу те, що вони існують в єдиному екземплярі та виконані одними дослідниками. Решта досліджень присвячувалися препарату EPs® 7630, який є екстрактом кореня південноафриканської герані (*P. sidoides*); в Україні препарат зареєстровано під назвою Умкалор®. Умкалор® наразі – найдослідженіший препарат рослинного походження, який має показання для застосування при ГБ. Це один із небагатьох препаратів рослинного походження, який є стандартизованим, тобто виробляється відповідно до стандартів GMP. Як і інші препарати рослинного походження, різні компоненти препарату Умкалор® (EPs® 7630) забезпечують низку клінічно значущих ефектів: антибактеріальний, протівірусний, а також стимуляцію неспецифічних захисних механізмів, окрім того, він має антиоксидантні властивості тощо [24]. Ефективність препарату Умкалор® (EPs® 7630) доведена в багатьох плацебо-контрольованих дослідженнях, зокрема, продемонстровано зникнення кашлю, виділення мокротиння, а також інших симптомів ГБ до 7-ї доби захворювання порівняно із плацебо ( $p < 0,05$ ) в систематичному огляді, опублікованому в базі даних авторів Кокранівської співпраці [25].

Звертає на себе увагу ефективність препарату Умкалор® (EPs® 7630) у різних

вікових групах; його можна застосовувати в дітей віком від 1 року. Продемонстровано ефективність у зменшенні тривалості й інтенсивності кашлю, припинення виділення мокротиння, а також швидше поліпшення та одужання, що, своєю чергою, дозволяє повернутися до звичного способу та ритму життя в усіх випадках і в усіх вікових групах ( $p < 0,05$ ) [26]. Умкалор® (EPs® 7630) внесено до національних і міжнародних рекомендацій [11, 27]. Показання до застосування препарату Умкалор® (EPs® 7630) не обмежуються ГБ, оскільки є можливість використовувати його як ефективний засіб лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів (звичайна застуда, ГРВІ, ГС), що підтверджується включенням *P. sidoides* до рекомендацій EPOS 2020 року [28].

Отже, з огляду на всі доступні для аналізу наукові дані та клінічний досвід станом на сьогодні Умкалор® (EPs® 7630):

- є препаратом вибору в лікуванні ГБ, який має призначатися одразу після встановлення діагнозу, а також одним із небагатьох стандартизованих лікарських засобів рослинного походження, що виробляється з дотриманням усіх стандартів GMP;
- має потужну доказову базу, тривалий досвід клінічного застосування, зокрема в Україні;
- є універсальним препаратом, який можна застосовувати як у дорослих, так і в дітей; він має декілька лікарських форм (сіроп, розчин, таблетки), що робить його зручним у використанні.

Список літератури знаходиться в редакції. 

## УМКАЛОР® (EPs® 7630) етіопатогенетичне лікування ГРЗ та бронхіту



- ✓ Має доведену протівірусну, антибактеріальну та протизапальну дію<sup>1</sup>
- ✓ Зменшує потребу у використанні антибіотиків у лікуванні гострого бронхіту<sup>1</sup>
- ✓ Прискорює процес виведення мокротиння з бронхів<sup>2</sup>

1. Berzhnily VV. Hostri respiratorni zakhvoruyannya u ditey: ranni startoviy pidkhid do terapiy. Dokazova baza danykh (ohlyad) [Acute Respiratory Infections in Children: an Early Start/Up Approach to Therapy. Evidence Database (review)]. SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2019. 97. 89-100. 10.15574/SP2019.97.89. [in Ukrainian].  
2. Ilyenko L I., Parfenova O. N., Syryeva T. N., Garashchenko T. I. Opyt primeneniya preparata «Umkalor» pri zabolevaniyakh LOR-organov u detey [Experience in the use of the drug Umkalo in diseases of the upper respiratory tract in children]. Peditricheskaya farmakologiya. 2007. 5. 36-38 [in Russian].

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Умкалор® таблетки РП UA/6691/03/01 не обмежений з 02.04.2020. Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Умкалор. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг екстракту рідкого з кореня пеларгонії очиктової (*Pelargonium sidoides*) (EPs® 7630) (1:9-10), висушеного (екстрагент: етанол 11% [м/м]). Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу / медичного виробу перш ніж застосувати або призначити препарат. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції / або маєте запитання стосовно медичної інформації / або скрити на якість лікарського засобу Умкалор, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: [pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com](mailto:pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com) Виробник: Др. Вільмар Швабе GmbH & Co. KG, Німеччина. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водича, 04075; телефон: (044) 401-81-03.



А.П. Міроненко, д.м.н., професор, ДУ «Київський міський центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України»

## Обґрунтування підходів до противірусної терапії респіраторних інфекцій на основі доказової медицини



На щастя, існує не так багато збудників інфекційних хвороб, які спричиняють епідемії або пандемії. Але кількість їхніх жертв серед людей може налічувати мільйони. Найнебезпечнішими, з огляду на швидкість поширення та кількість уражених осіб, є саме ті, що передаються через повітря. Це зумовлено найлегшим механізмом передачі патогенів, які спричиняють респіраторні захворювання. У довакцинальну еру натуральна віспа, дифтерія, кір та інші інфекційні хвороби були причиною вкрай високої смертності, особливо серед дитячого населення. Після створення та масового застосування вакцин проти цих небезпечних хвороб епідемії або припинилися, або набули мінімального масштабу, а натуральна віспа навіть була повністю ліквідована в світі. Останній її осередок у 70-х роках минулого століття – Індія.



А.П. Міроненко

Протягом останніх >100 років людство мало справу зі щорічними епідеміями грипу, а періодично – і з його пандеміями. Так, у ХХ ст. відбулося 4 пандемії грипу, зумовлені різними збудниками, а в ХХІ ст. остання пандемія грипу трапилася в 2009 році, спричинена потрійним реасортантом, – новим вірусом А(H1N1) pdm09. Через 10 років після останньої пандемії грипу (в грудні 2019 року) людство сколихнула звістка про появу абсолютно нового респіраторного збудника сімейства коронавірусів, який зумовив тяжке респіраторне захворювання, що часто закінчувалося летально. І вже 11 березня 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) оголошено про пандемію коронавірусної хвороби, спричинену новим для людей вірусом SARS-CoV-2, яку назвали COVID-19.

За даними ВООЗ, у світі щороку реєструється ≈1 млрд випадків грипу, в т. ч. 3-5 млн випадків тяжкого захворювання. Грип спричиняє від 290 000 до 650 000 смертей щороку, причому 99% з них спостерігається серед дітей віком <5 років від інфекцій нижніх дихальних шляхів, пов'язаних із грипом, припадає на країни, що розвиваються [1].

Із грудня 2019 року в усьому світі зареєстровано >760 млн випадків захворювання на COVID-19, включаючи 6,9 млн летальних випадків, але є підстави припускати, що насправді ці цифри вищі [2].

Отже, на сьогодні найнебезпечнішими є збудники, здатні швидко змінюватися за рахунок накопичення мутацій, як-от бета-коронавіруси, що спричиняють COVID-19, а також за рахунок накопичення мутацій та обміну фрагментами (реасортації) з вірусами птахів і тварин, наприклад, віруси грипу.

Хоча існують вакцини проти грипу та COVID-19, наявна мінливість цих збудників створює проблеми з виготовленням саме актуальних вакцин. Людство перебуває у постійній гонитві за мінливістю цих збудників, щоб забезпечити ефективність використовуваних вакцин. Окрім того, у випадку виникнення пандемії створення вакцин до нового збудника потребує часу, якого в людства немає. Друга проблема – низький рівень щеплень у населення через недостатню обізнаність (особливо це стосується грипу).

Інша стратегія стримування, а також запобігання тяжким і летальним випадкам, особливо в групах медичного ризику (люди з наявною хронічною патологією, особи віком >65 років), – застосування противірусних препаратів прямої дії з доведеною ефективністю, вивченим механізмом дії. До таких належать лише ті, щодо яких проведено якісно організовані клінічні дослідження.

Відомий факт: як грип, так і COVID-19 мають тенденцію до тяжкого перебігу хвороби в пацієнтів із наявними хронічними основними захворюваннями, тому застосування противірусних препаратів для цих категорій осіб є вкрай важливим із метою запобігання ускладненням і тяжкому перебігу хвороби, а також летальному випадку.

Оскільки одержання сполук, що чинять противірусну активність, потребує багато часу та ресурсів; наразі ефективних противірусних препаратів мало. Препаратів із вивченим механізмом противірусної дії та доведеною ефективністю – ще менше.

Цілком зрозуміло, що ефективність застосованих противірусних препаратів підвищиться, якщо розпочати лікування якнайшвидше після появи симптомів хвороби. Однак з огляду на досить тривалий період хвороби при COVID-19 застосування противірусних препаратів прямої дії та в пізніші терміни після початку хвороби стримуватиме репродукцію вірусу в організмі хворого.

Наразі точаться дискусії про доцільність та ефективність пізнього (після 48 год із початку хвороби) використання противірусних препаратів прямої дії. Зі зрозумілих причин хворий часто не потрапляє у перші дні хвороби до лікаря, тому лікар часто має дилему: призначити чи ні противірусні препарати прямої дії у терміни, якщо лікування може бути розпочато вже після 48 год із початку хвороби.

Зібрано інформацію про препарати, для неупередженого вивчення яких проведено клінічні дослідження з термінами початку лікування після 48 год із початку хвороби. Йдеться

про багатоцентрові подвійні сліпі рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження, які забезпечують принципи доказової медицини. Це озельтамівір, що належить до інгібіторів нейрамінідази, розроблений для лікування грипу в людей з обтяжливими станами та високим ризиком несприятливих наслідків хвороби; енісамію йодид (лікарський засіб Амізон®), який належить до інгібіторів вірусної РНК-залежної РНК-полімерази (фермент, наявний як у вірусі грипу, так і у вірусі SARS-CoV-2, котрий зумовлює COVID-19, а також у деяких інших вірусах). Обидва препарати належать до противірусних засобів прямої дії з доведеною ефективністю. Було використано опубліковані дані щодо проведених клінічних досліджень цих препаратів [3-5].

У таблиці 1 сисло представлено основні результати клінічних досліджень препаратів енісамію йодид та озельтамівір проти грипу й енісамію йодид проти COVID-19 за умови їхнього використання в різні терміни від початку хвороби.

Назва препарату, призначення	Код клінічного дослідження	Терміни проведення клінічного дослідження	Терміни початку застосування препарату з настанням хвороби	Клінічний ефект	Кількість летальних випадків
Озельтамівір проти грипу	NCT00707941	травень 2008 – грудень 2010 року	до 5 діб	середня тривалість симптомів – 3 дні	0
Плацебо				середня тривалість симптомів – 4 дні	0
Енісамій проти грипу	NCT04682444	2009-2010 роки	1 доба	на 14-й день одужали 93,9%	0
Плацебо				на 14-й день одужали 32,5%	0
Енісамій проти COVID-19	FK/FAV00A-CoV2020	червень 2020 – березень 2021 року	до 4 діб	статистично достовірні дані щодо запобігання погіршенню стану пацієнта та розвитку тяжкої дихальної недостатності й розвитку ускладнень. Час до покращення стану пацієнта складає 8 днів	0
Плацебо				час до покращення стану пацієнта – 13 днів	3

Можна узагальнити, що лікування грипу озельтамівіром зумовило помірне скорочення тривалості симптомів на 1 день порівняно із групою плацебо, навіть якщо лікування розпочинали через 2-5 діб після початку захворювання.

Дані клінічного дослідження енісамію щодо грипу засвідчили, що повне одужання пацієнтів у групі, котра одержувала енісамій, відбулося в 93,9% на 14-й день, а в групі плацебо на цей час повністю одужали лише 32,5%.

Лікування COVID-19 енісамію йодидом спричинило покращення стану пацієнта на 5 днів порівняно із групою плацебо, навіть якщо лікування розпочинали через 4 доби після початку захворювання. Жодного летального випадку в групі енісамію не було зафіксовано (на відміну від групи плацебо – 3 летальних випадки).

Для препарату енісамію йодид також проводилася оцінка стану хворого за модифікованою шкалою ВООЗ (табл. 2); одержано цілком позитивний результат – у групі спостереження терапія із застосуванням енісамію достовірно (p=0,00945) пришвидшувала покращення стану хворого на COVID-19

на 2 бали за вищенаведеною модифікованою шкалою ВООЗ порівняно із групою пацієнтів, які отримували плацебо.

Бал	Стан хворого, що відповідає певному балу
1	Смерть
2	Госпіталізований потребує штучної вентиляції легень або екстракорпоральної мембранної оксигенації
3	Госпіталізований потребує неінвазивної вентиляції або високопоточної оксигенотерапії
4	Госпіталізований потребує додаткової терапії киснем
5	Госпіталізований не потребує додаткової терапії киснем, але потребує постійної медичної допомоги (пов'язана з COVID-19 або інша)
6	Госпіталізований не потребує додаткової терапії киснем і більше не потребує постійної медичної допомоги. Не госпіталізований, але існує обмеження діяльності та/або потребує підтримувальної терапії киснем удома
7	Не госпіталізований, але існує обмеження діяльності та/або потребує підтримувальної терапії киснем удома
8	Не госпіталізований, обмежень у діяльності немає

Також проаналізовано відгуки окремих лікарів, котрі мають вагомий практичний досвід. Зокрема, доктор медичних наук Сабріна Фелсон, що має значний практичний досвід і працює у медичному центрі в справах ветеранів на Манхеттені (США), радить на сторінках WebMD, як застосовувати противірусні препарати: вони рекомендовані як для лікування, так і для профілактики. Противірусні препарати найкраще діють, якщо їх прийняти протягом 48 год після появи симптомів грипу, але вони також можуть надати користь, якщо прийняти їх пізніше. Ці ліки можуть скоротити тривалість перебігу хвороби на 1-2 дні, якщо йдеться про грип, а також запобігти його тяжким ускладненням [6].

Моніторинг за циркуляцією вірусів грипу та SARS-CoV-2 в Україні за останні 3 роки дозволив переконатися, що обидва збудники активно циркулюють протягом холодної пори року. Мікст-інфекції, коли в одного і того самого пацієнта одночасно виявляється вірус грипу і вірус SARS-CoV-2, не є рідкістю, тому клініцисти повинні знати, що позитивний результат тесту на грип не виключає інфікування вірусом SARS-CoV-2, а також навпаки. Саме тому під час обрання лікування, коли проведення тестування наразі не є доступним, слід призначити препарати, що можуть стримувати репродукцію обох вірусів, до яких належить енісамію йодид.

Окремо варто зупинитися на препаратах, виготовлених на основі моноклональних антитіл. Вони стали популярними під час пандемії COVID-19. Проблема їхнього використання полягає у тому, що вони ефективні лише проти того варіанта/субваріанта вірусу, до якого вони виготовлені. Якщо розглядати лікування цими препаратами COVID-19 на сьогодні, слід урахувати колосальну чисельність субваріантів варіанта вірусу Омїкрон, що циркулюють одночасно. Лише в Україні за останні пів року виявлено >30 субваріантів [7]. Із цієї причини препарати на основі моноклональних антитіл могли використовуватися лише на перших стадіях пандемії, коли поява нових варіантів/субваріантів відбувалася не так швидко, як зараз. Поява нових субваріантів поки що непрогнозована, а створення моноклональних антитіл до всіх субваріантів неможлива.

Отже, слід зазначити, що основна мета використання противірусних препаратів як за грипу, так і при COVID-19 – уникнути ускладнень, тяжкого перебігу хвороби в пацієнтів, летальних випадків, тому пріоритетними групами противірусного лікування є особи з підвищеним ризиком розвитку ускладнень грипу чи COVID-19. З огляду на достовірні дані клінічних випробувань слід завжди розглядати призначення противірусних препаратів, навіть якщо минуло >48 год із початку захворювання.

Для найбільш раннього початку лікування найкраще мати в домашній аптечці перевірений противірусний лікарський засіб прямої дії.

Список літератури знаходиться в редакції.



# Амізон®

**оригінальний протівірусний засіб  
з прямою протівірусною дією<sup>1</sup>**



**Амізон Макс довів протівірусну ефективність  
при COVID-19 в багатоцентровому подвійному  
рандомізованому, плацебо-контрольованому  
клінічному дослідженні<sup>2</sup>**




1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон; 2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон Макс; 3- Реєстраційне посвідчення № P/97/70/16 від «6» березня 1997р. (наказ МОЗ України від 13 березня 2000 р. № 1422)  
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/6493/01/01, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 90), Р.П. № UA/6493/01/02, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 478), Р.П. № UA/12415/01/01, від «6» липня 2017 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922), Р.П. UA/11862/01/01 №2779 від 02.12.2020. Виробник, АТ «Фармак». Місцезнаходження, Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. Тел: +38 (044)239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86/ e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua UKR/ПРОМО/02/2023/AMIZON/001



# СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

-  Зменшення симптомів тривоги
-  Додаткова антидепресивна дія
-  Відсутність залежності<sup>1</sup>



#### <sup>1</sup>Інструкція з медичного застосування.

**Показання.** Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксиолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксиолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксиолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози ви-

значає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка

ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

**Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

