



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 1-2 (537-538) 2023 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Ольга Коваленко

**Реабілітаційні можливості
рефлексотерапії в медичній практиці:
розширення діапазону медичної
допомоги під час і після війни**

Читайте в рубриці **Невро, Психо**
на сторінці **30**



Доктор медичних наук, професор
Тетяна Талаєва

**Особливості перебігу
атеросклерозу
при системних ревматичних
захворюваннях**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук, професор
Віталій Омелянович

**Психофармакотерапія
посттравматичного
стресового розладу:
реалії та обмеження**

Читайте в рубриці **Невро, Психо**
на сторінці **40**



СКАЖИ ЛІПІТЕНЗІЇ



СТОП

разом з ДІОКОРОМ і КЛІВАСОМ



Соціальна Програма
«З турботою
про співвітчизника»



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДІОКОР. Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діоكور 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діоكور 160). Лікарська форма. Таблетки. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурікемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з ЦД або з порушенням функції нирок. Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту; збільшення рівнів ліпідів крові, гіпоманіємія, гіперурікемія; постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, застосування засобів для наркозу або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання; кропив'янка та інші види висипу; імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. РП № UA/8318/01/02 и UA/8318/01/01. Виробник. ТОВ «Форма Старт», Україна.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КЛІВАС. Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. Фармакологічні властивості. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Показання. Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. Протипоказання. Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищує верхню межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю; жінкам репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнтів до монголоїдної раси; супутнє застосування фібрів. Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения. Категорія відпуску. За рецептом. РП. №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. Виробник: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, 6-р В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (група компаній Acino, Швейцарія.). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. 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.

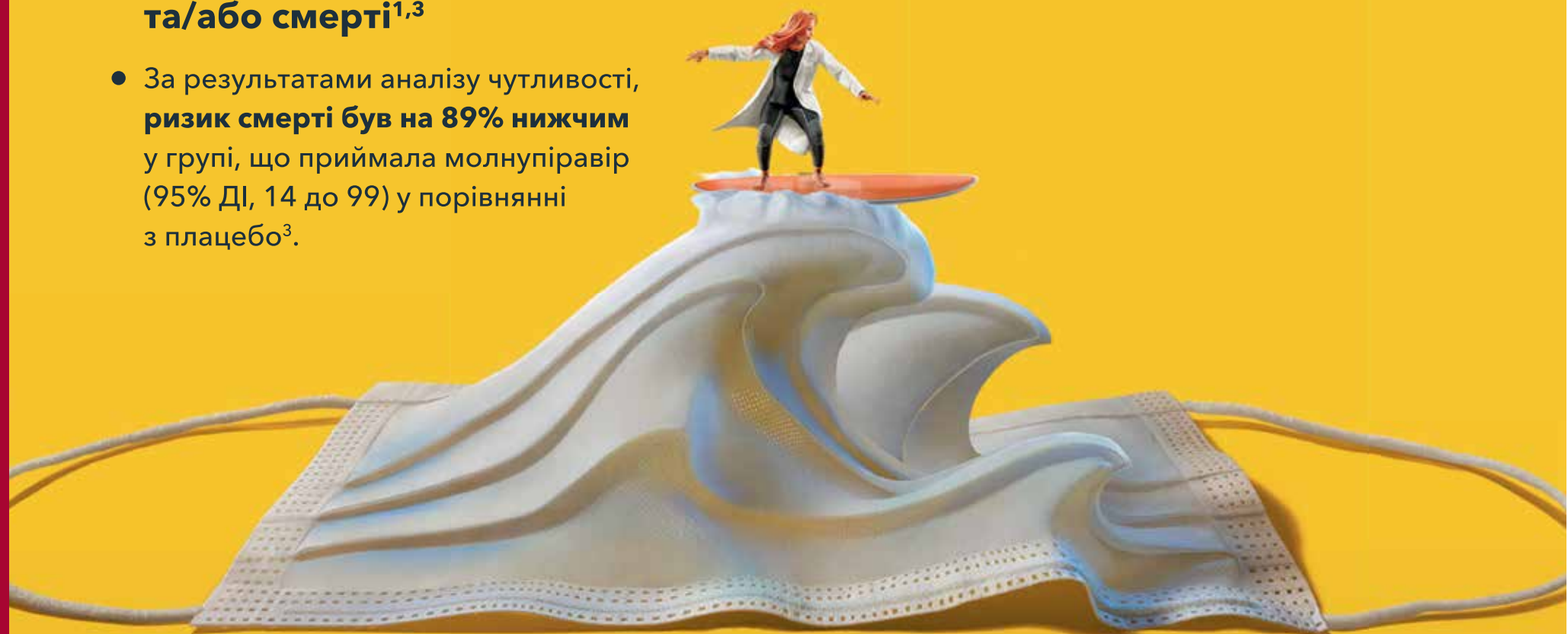
ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

UA-CARD-IMI-012023-075

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19
легкого та середнього ступеня тяжкості,
які мають високий ризик прогресування
до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- За результатами аналізу чутливості, **ризик смерті був на 89% нижчим** у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.



ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ
COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 = коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітними особами. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Вагітність та лактація. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість заїжджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершено. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове звітування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче): Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.htm; Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі сплатним пересиланням (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішерз Лейн, Роквіль, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Доум Корп.», дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: drcusa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19).

Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmasovigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038. тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua

UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень.2022. Матеріал дійсний до: квітень.2023.

Використання молнупіравіру в терапії COVID-19 серед імуноскомпрометованих пацієнтів: ефективність, безпечність та вірологічні результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази MOVE-OUT

Пацієнти з імунокомпрометувальними станами, як-от імуносупресія внаслідок лікування онкологічних, автоімунних захворювань чи перенесеної трансплантації гемопоетичних клітин та солідних органів, а також ВІЛ-позитивний статус, становлять групу підвищеного ризику щодо тяжкого перебігу COVID-19 і пролонгованої реплікації SARS-CoV-2. Затримка елімінації та тривале носійство інфекційно спроможного збудника імунодефіцитними особами є загрозливими з погляду інфекційного контролю, оскільки створюють можливості для підвищеної трансмісії, а також виникнення нових варіантів SARS-CoV-2. За даними літератури, в імуноскомпрометованих пацієнтах спостерігалися нижчі рівні антитіл, нейтралізувального спайк-протеїну, а також виникнення резистентних варіантів збудника внаслідок терапії моноклональними антитілами. У цьому матеріалі пропонується огляд ретроспективного аналізу вірологічних даних, а також клінічної ефективності та безпечності використання молнупіравіру в когорті імуноскомпрометованих учасників дослідження III фази MOVE-OUT.

Імуноскомпрометовані пацієнти при інфікуванні SARS-CoV-2 є схильнішими до тяжкого перебігу COVID-19 та несприятливих клінічних наслідків [1-6]. Окрім того, особи з імунодефіцитом, як-от реципієнти трансплантованих гемопоетичних стовбурових клітин і солідних органів, а також ВІЛ-інфіковані пацієнти із кількістю CD4+ Т-лімфоцитів <200 клітин/мм³, можуть триваліший час бути носіями вірусу, а також виділяти вірусні частинки SARS-CoV-2 в навколишнє середовище після перенесеної коронавірусної хвороби, порівняно з індивідами без імуноскомпрометованого статусу [7-11]. До факторів, що негативно впливають на клінічні наслідки COVID-19 і запобігають елімінації SARS-CoV-2 в пацієнтів з імунною супресією, належать, зокрема, кількість CD4+ Т-лімфоцитів <200 клітин/мм³, тип злоякісного захворювання, тип алотрансплантата, термін із моменту трансплантації, а також тип та дозування хіміотерапії, імунотерапії чи підтримувальної імуносупресивної терапії після індукції [3, 4, 6-11].

Молнупіравір – пероральний низькомолекулярний рибонуклеозидний препарат, активним метаболітом якого є β-D-N4-гідроксицитидин (NHC), що демонструє потужну противірусну активність стосовно всіх досліджених варіантів SARS-CoV-2 [12-14]. NHC інгібує SARS-CoV-2 упродовження випадкових нуклеотидних змін на вірусній РНК збудника, що призводить до зниження його інфекційності [15, 16]. За результатами доклінічних досліджень та клінічних випробувань II та III фази, молнупіравір знижує інфекційну спроможність SARS-CoV-2 [17-20]. Так, пацієнти з легким і середнім ступенями тяжкості COVID-19, у яких на початку дослідження був виявлений вірулентний збудник, після курсу лікування молнупіравіром у дозі 800 мг 2 р/добу протягом 5 днів не демонстрували носійства інфекційно спроможного SARS-CoV-2 [19, 20].

Ефективність молнупіравіру для лікування негоспіталізованих

дорослих пацієнтів із легким та середньотяжким перебігами COVID-19, які належали до групи підвищеного ризику щодо прогресування коронавірусної хвороби до тяжкого стану, вивчали в клінічному дослідженні MOVE-OUT. Проміжний аналіз цього подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази із даними пацієнтів, що приєдналися до дослідження в часовий проміжок із 6 травня по серпень 2021 року, показав перевагу молнупіравіру порівняно із плацебо в зниженні ризиків госпіталізації та смерті з усіх причин на 29-ту добу захворювання (7,3 та 14,1% відповідно; різниця -6,8%; довірчий інтервал (ДІ) 95% від -11,3 до -2,4). За результатами фінального аналізу даних усіх рандомізованих пацієнтів, які приєдналися до дослідження із 6 травня до 2 жовтня 2021 року, молнупіравір продемонстрував зменшення ризиків госпіталізації та смерті з усіх причин (6,8 проти 9,7% у групі плацебо; різниця -3,0%; ДІ 95% від -5,9 до -0,1), а також зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 89% порівняно із плацебо [21].

В цьому матеріалі представлені результати ретроспективного аналізу вірологічних даних, а також клінічної ефективності та безпечності використання молнупіравіру в когорті імуноскомпрометованих учасників дослідження MOVE-OUT. Було проведено порівняння частоти госпіталізації та смертності з усіх причин і виникнення небажаних явищ серед пацієнтів з ослабленим імунітетом і хворих із нормальним імунним статусом, які отримували молнупіравір або плацебо. Водночас досліджувалася вірусна РНК SARS-CoV-2 та інфекційна спроможність збудника, частоти виникнення нуклеотидних змін у вірусній РНК і змін амінокислотного складу, спричинених терапією молнупіравіром, а також вироблення антитіл до SARS-CoV-2 в групах імуноскомпрометованих та здорових осіб, які отримували молнупіравір або плацебо.

Таблиця 1. Імунокомпрометувальні стани серед учасників дослідження		
Імунокомпрометувальні стани, n ^a	Група молнупіравіру (n=24)	Група плацебо (n=31)
Активний перебіг онкологічного захворювання ^b	13	16
Стабільний, вірологічно пригнічений ВІЛ ^c	6	6
Імуносупресивна терапія ^d	6	8
• Азатіоприн	1	1
• Етанерцепт	0	1
• Голіумаб	1	1
• Леналідомід	1	2
• Метотрексат	1	3
• Мофетилу мікофенолат	2	2
• Такролімус	2	2
• Тоцилізумаб	0	1
В анамнезі системна терапія ГКС ^e	5	6
Трансплантація	3	2
Автологічний кістковий мозок	1	0
Серце	2	1
Нирка	0	1
Примітки: ^a Можлива наявність >1 імунодефіцитного стану в учасника; ^b Не враховувалися онкологічні захворювання, які не супроводжуються імуносупресією та підвищеними рівнями захворюваності/смертності. Активність перебігу захворювання визначалася на розсуд дослідників; ^c Було виключено пацієнтів із кількістю копій РНК ВІЛ >50/мл за даними нещодавньої ПЛР (незалежно від кількості CD4+ Т-лімфоцитів), а також виникненням СНІД-індикаторного захворювання протягом останніх 6 міс; ^d Для терапії основного захворювання (не з метою лікування COVID-19 чи асоційованих із ним станів); ^e Були включені різноманітні типи, лікарські форми, дозування ГКС із тривалістю лікування щонайменше 4 тиж перед призначенням першої дози досліджуваного препарату.		

Таблиця 2. Дані щодо виникнення побічних ефектів в учасників дослідження								
	Імуноскомпрометовані				Не імуноскомпрометовані			
	Молнупіравір		Плацебо		Молнупіравір		Плацебо	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Учасники популяції:	24		31		686		670	
• з ≥1 побічним ефектом	6	(25,0)	14	(45,2)	210	(30,6)	217	(32,3)
• з побічними ефектами, пов'язаними із препаратом ^a	0	(0,0)	3	(9,7)	57	(8,3)	56	(8,4)
• із серйозними побічними діями	2	(8,3)	6	(19,4)	47	(6,9)	61	(9,1)
• які померли								
Припинили приймати препарат у зв'язку із:	1	(4,2)	2	(6,5)	1	(0,1)	10	(1,5)
• побічними ефектами	0	(0,0)	1	(3,2)	10	(1,5)	19	(2,8)
• побічними ефектами, пов'язаними із препаратом	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(0,6)	3	(0,4)
Примітка: ^a зв'язок із досліджуваним препаратом був установлений дослідниками.								

Результати

Серед усіх учасників, що потрапили до модифікованої вибірки залежно від призначеного лікування, 3,9% осіб (55/1408) були імуноскомпрометованими. 2 учасників з історією попереднього прийому ГКС (1 пацієнт із групи молнупіравіру, котрий отримував інгаляції флутиказону та сальметеролу, і 1 хворий з групи плацебо, який отримував бетаметазон/дексхлорфенірамін перорально, а також інгаляції флутиказону, сальметеролу) не були залучені до аналізу. Під час проведення дослідження

дозування кортикостероїдів та інших імуносупресантів, що отримували учасники, не знижувалися. Найчастішими імунокомпрометувальними станами серед пацієнтів в обох групах були онкологічні захворювання в активній фазі. Перелік імунодефіцитних станів, що спостерігалися в учасників дослідження, представлено в таблиці 1.

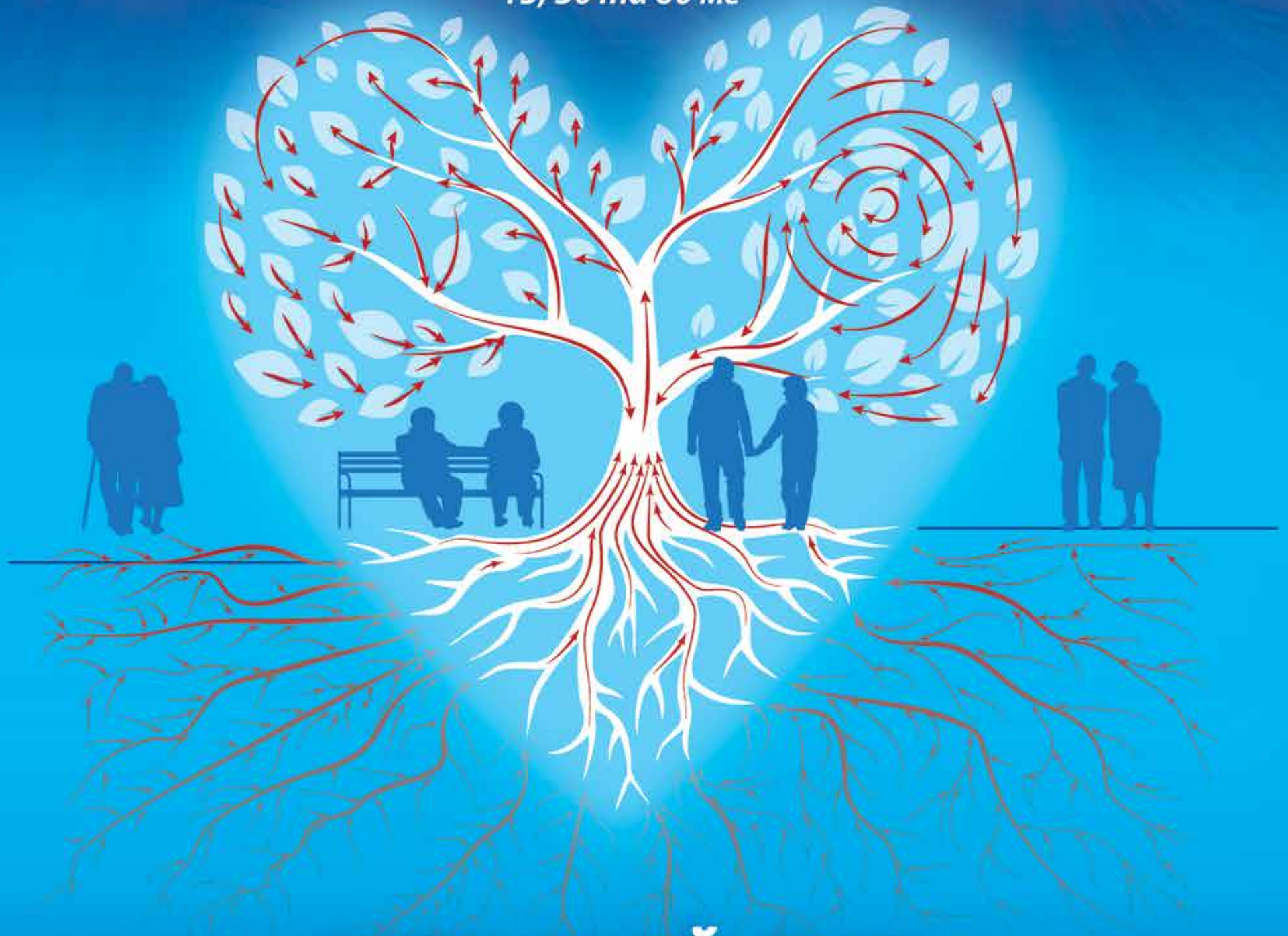
Частота госпіталізації та смертності серед пацієнтів з ослабленим імунітетом станом на 29-й день у групі молнупіравіру (8,3%, 2/24) були нижчими, ніж у групі плацебо (22,6%, 7/31) (різниця -14,2%, ДІ 95% від -33,5 до 6,6).

Продовження на стор. 11.

Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"

1. Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП).
2. Для лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також для профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА.



Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03 від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

В.О. Прасол, д.м.н., професор, І.С. Пуляєва, д.м.н., К.В. Мясоєдов, к.м.н., О.О. Зарудний, к.м.н., О.В. Прасол, м. Харків

Антикоагулянтна терапія у хворих на варикотромбофлебіт: власний досвід застосування едоксабану в клінічній практиці



В.О. Прасол

Варикотромбофлебіт довгий час вважали доброякісним захворюванням. Проте, згідно з дослідженнями, систематична ультразвукова діагностика виявила велику кількість тромбозів глибоких вен (ТГВ), наявних у 6-36% хворих на варикотромбофлебіт [1-6]. Висока мінливість цих результатів, безперечно, потребує додаткових досліджень. Два механізми, ймовірно, лежать в основі цього зв'язку: міграція тромбу до глибокої венозної системи через сафенофеморальне/сафенопоплітеальне з'єднання або перфорантні вени та стан гіперкоагуляції, який може пояснити одночасне співіснування двох локалізацій тромбозів [1, 2].

Ризик поширення тромбозу до глибокої венозної системи з подальшим розвитком ТГВ і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) насправді є досить високим. Результати метааналізу, проведеного M.N.D. Di Minno, який включав 22 дослідження із загальною кількістю 4300 пацієнтів із варикотромбофлебітом, свідчать про те, що ТГВ присутній у $\approx 18\%$ хворих і що ТЕЛА наявна у $\approx 7\%$ пацієнтів на момент діагностики варикотромбофлебіту [7]. З огляду на такі цифри складно говорити про доброякісність цього захворювання, що також було підтверджено низкою досліджень, які свідчать про те, що наявність ТГВ/ТЕЛА в пацієнтів із варикотромбофлебітом не є рідкісною клінічною знахідкою [3, 8-10, 11-13], а також про те, що ризиком імовірного ТГВ або ТЕЛА під час подальшого спостереження не варто нехтувати [14, 15]. В багатоцентровому дослідженні, проведеному P. Garré в міському районі Сент-Етьєн (Франція) з населенням 265 687 жителів (згідно з переписом 2009 р.), у період із листопада 2011 по листопад 2012 р. було виявлено 171 пацієнта з варикотромбофлебітом, 42 з яких (24,6%, 95% довірчий інтервал (ДІ) 18,3-31,7%) мали супутній ТГВ, а клінічно значуща ТЕЛА спостерігалася у 8 хворих (4,7%, 95% ДІ 2,0-9,0%) [8]. Цікаво, що в роботі Barbara Binder зі 46 пацієнтів з ультрасонографічно підтвердженим варикотромбофлебітом 24% мали супутній (переважно безсимптомний) ТГВ. У 73% таких хворих ТГВ з'явився на ураженій нозі, в 9% – на контралатеральній нозі та у 18% було наявне ураження обох нижніх кінцівок [10]. Найчастіше уражалися вени литкових м'язів. У всіх пацієнтів із ТГВ локалізація варикотромбофлебіту була обмежена гомілкою, а результати якісного дослідження D-димеру виявилися позитивними.

Тривалий час варикотромбофлебіт лікували нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) [16] у поєднанні з еластичними панчохами та за допомогою хірургічного втручання. Але із часом концепція лікування варикотромбофлебіту змінювалася, адже з'являлося все більше досліджень із застосуванням антикоагулянтів. Так, в одному випробуванні порівнювали різні дози нефракціонованого гепарину (НФГ) [17],

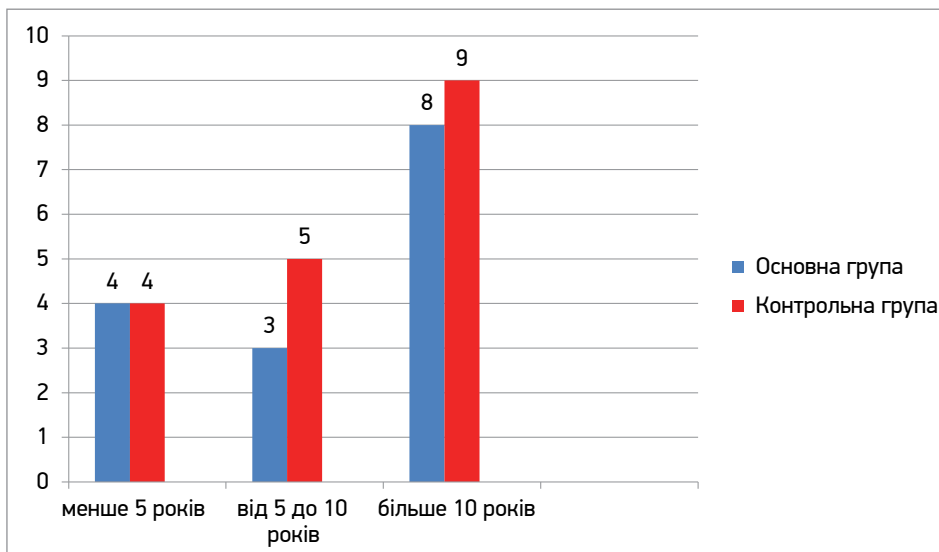


Рис. 1. Розподіл пацієнтів основної та контрольної груп щодо часу від появи симптомів варикозної хвороби до розвитку симптомів варикотромбофлебіту

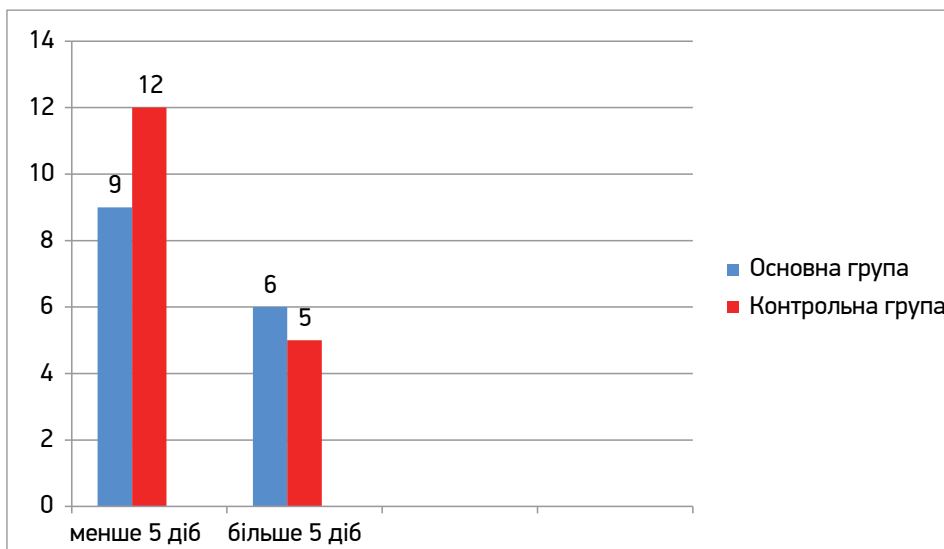


Рис. 2. Розподіл пацієнтів основної та контрольної груп стосовно часу від появи клінічних ознак варикотромбофлебіту до початку антикоагулянтної терапії

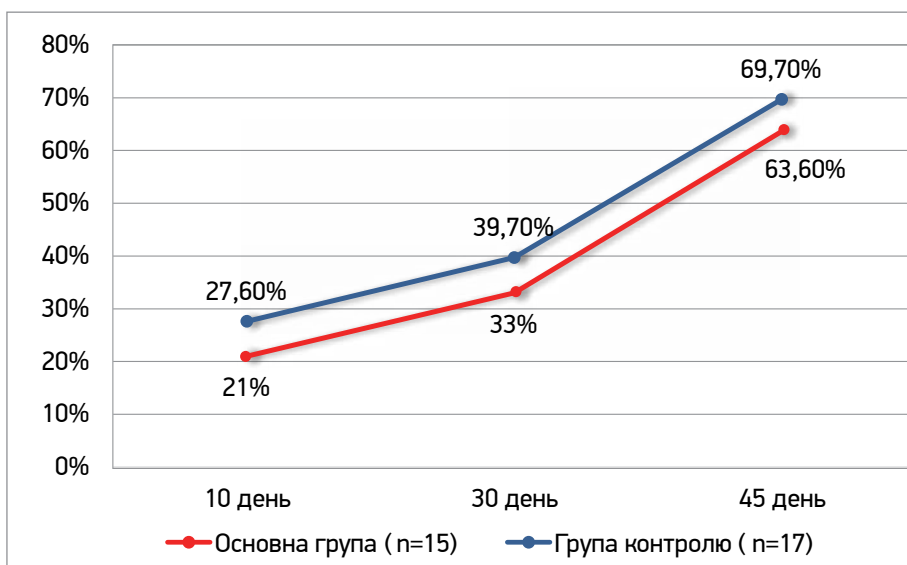


Рис. 3. Динаміка реканалізації основної групи та групи контролю під час контрольних оглядів на 10-й, 30-й, 45-й день

а в іншому – різні дози низькомолекулярного гепарину (НМГ) [18]. Перше з них – відкрите дослідження за участю 60 пацієнтів, які отримували лікування протягом 1 міс; результат – на користь терапевтичних доз НФГ [17]. Друге (STENOX) – подвійне сліпе випробування, що включало групу плацебо, проведене на 427 хворих, котрі отримували лікування протягом 10 днів; результати виявилися протилежними – на користь профілактичних доз НМГ (еноксапарину) [18], хоча, на наш погляд, 10-денний період лікування варикотромбофлебіту є занадто коротким. Під час двох досліджень порівнювали НМГ із НПЗП [18, 19]; в обох випадках результати виявилися здебільшого на користь НМГ. На 7-й конференції АССР з антитромботичної терапії було запропоновано проміжні дози НФГ або НМГ протягом щонайменше 4 тиж для лікування варикотромбофлебіту, що є рекомендацією 2-го ступеня В.

Особисто ми в нашій клініці дотримуємося рекомендацій ESVS щодо лікування тромбозу поверхневих вен [20]. Згідно з ними, пацієнтам із тромбозом поверхневих вен (без супутнього ТГВ) із локалізацією ≥ 3 см від сафенофеморального/сафенопоплітеального сполучення та ≥ 5 см завдовжки рекомендовано 2,5 мг фондапаринуксу 1 р/день (клас I B) або проміжні дози НМГ (клас IIa B) протягом 45 діб. Ми віддаємо перевагу еноксапарину в проміжних дозах із подальшим переходом на едоксабан через 5 днів терапії НМГ.

Після закінчення гострого запального періоду (не раніше 3 міс від маніфестації варикотромбофлебіту), як і зазначено в рекомендаціях, пропонуємо хворим оперативне втручання. Ми віддаємо перевагу термальним методам абляції уражених вен (ЕВЛА або РЧА). Пацієнтам із варикотромбофлебітом також призначаємо компресійний трикотаж II класу компресії та венотоніки.

Матеріали та методи

В дослідженні взяли участь 32 пацієнти з ізольованим варикотромбофлебітом (мається на увазі відсутність супутнього ТГВ). Середній вік хворих складав $51 \pm 6,3$ року, з яких 20 (62,5%) – жінки, 12 (37,5%) – чоловіки. Середній час від появи симптомів захворювання до початку антикоагулянтної терапії становив 5 діб (мінімальний термін – 12 год, максимальний – 10 діб). Середня тривалість від появи перших симптомів варикозної хвороби до розвитку

Продовження на стор. 6.



В.О. Прасол, д.м.н., професор, І.С. Пуляєва, д.м.н., К.В. Мясоедов, к.м.н., О.О. Зарудний, к.м.н., О.В. Прасол, м. Харків

Антикоагулянтна терапія у хворих на варикотромбофлебіт: власний досвід застосування едоксабану в клінічній практиці

Продовження. Початок на стор. 5.

варикотромбофлебіту – 4,5 року з найкоротшим терміном 2,3 року та найдовшим – 12 років. У 24 пацієнтів (75%) ураженим басейном був стовбур великої підшкірної вени, 8 хворих (25%) мали варикотромбофлебіт малої підшкірної вени. Пацієнти, що мали несафенну форму варикотромбофлебіту, в дослідженні участі не брали, оскільки ця форма не є показанням до антикоагулянтної терапії. Усі хворі обох груп мали односторонній варикотромбофлебіт. Пацієнтів, котрі на момент звернення приймали НОАК або АВК, до дослідження не залучали.

Учасників розподілили на основну групу та групу контролю. До основної групи належали 15 пацієнтів, які приймали едоксабан, представлений на українському ринку під торговою маркою **Едоксакорд**. Едоксабан – високоселективний прямий оборотний інгібітор фактора Ха, що має досить високу біодоступність при ентеральному прийомі. Відповідно до інструкції препарату, прийому едоксабану має передувати парентеральне введення НМГ або НФГ протягом щонайменше 5 діб. Але існує досить багато пацієнтів, які або не мають можливості отримувати ін'єкції НМГ/НФГ, або нехтують рекомендаціями лікарів і розпочинають терапію одразу з едоксабану. Крім того, на превеликий жаль, не всі лікарі обізнані щодо правил терапії едоксабаном і не призначають своїм пацієнтам стартову терапію НМГ/НФГ. Помітивши цю проблему, ми вирішили дослідити ефективність монотерапії едоксабаном, сформували основну групу з 15 пацієнтів, які з тих чи інших причин не отримували НФГ/НМГ і розпочали лікування варикотромбофлебіту одразу з едоксабану в дозі 60 мг 1 р/добу. Група контролю була сформована із 17 хворих, що перед початком прийому едоксабану отримували ін'єкції НМГ у терапевтичних дозах протягом 5 діб (як і передбачено інструкцією до едоксабану). Доза едоксабану була такою самою, як і в основній групі. Як НМГ ми використовували еноксапарин, що представлений на українському ринку під торговою маркою Клексан. Загальна тривалість терапії едоксабаном складала 45 діб для обох груп. Обов'язковими компонентами лікування в обох групах були компресійний трикотаж II класу компресії та прийом венотоніків.

Водночас пацієнтів кожної з груп було розподілено на 3 підгрупи щодо часу від появи симптомів варикозної хвороби до розвитку симптомів варикотромбофлебіту (рис. 1), а також на 2 підгрупи стосовно часу від появи клінічних ознак варикотромбофлебіту до початку антикоагулянтної терапії (рис. 2).

Загальний термін спостереження склав 45 діб. Контрольні огляди проводилися тричі – на 10-ту, 30-ту та 45-ту добу після старту антикоагулянтної терапії. Оцінка проводилася

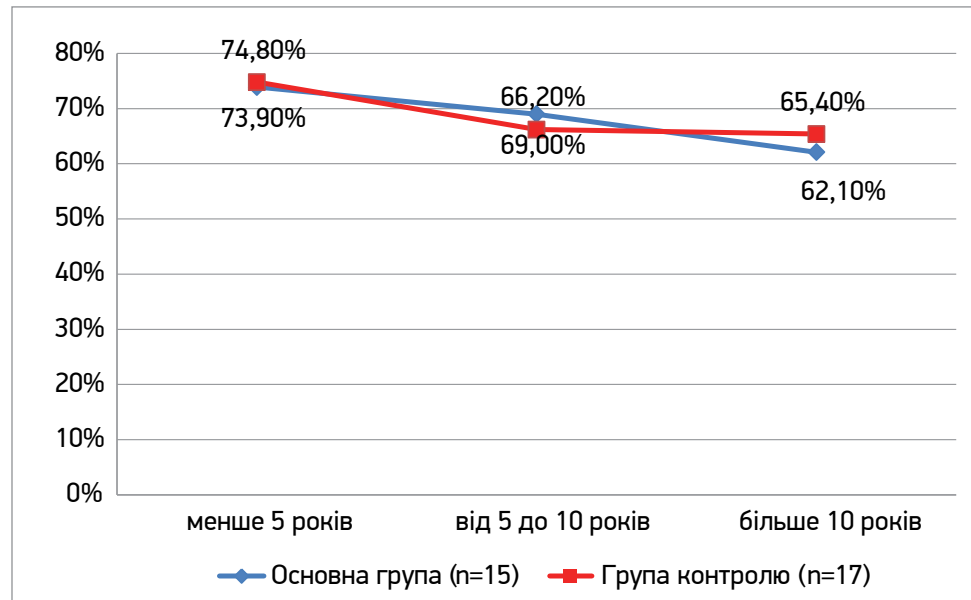


Рис. 4. Зв'язок між реканалізацією та тривалістю варикозної хвороби на 45-ту добу спостереження

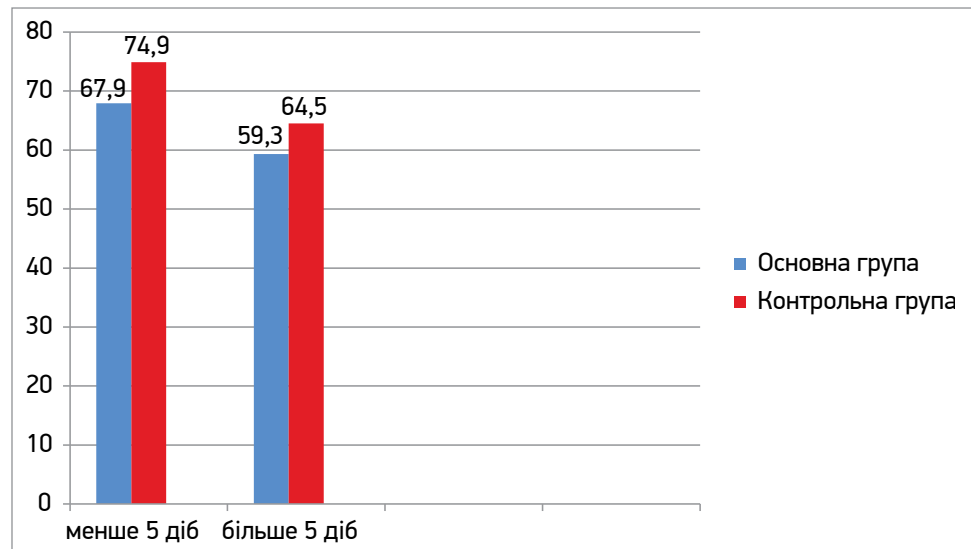


Рис. 5. Зв'язок між реканалізацією та початком антикоагулянтної терапії на 45-ту добу спостереження

за такими параметрами: реканалізація, прогресування тромбозу, розвиток ТГВ, клінічно значущої ТЕЛА. Для оцінки перших трьох параметрів під час кожного контрольного огляду хворих проводилася УЗД. Оскільки УЗД є досить суб'єктивним методом дослідження, в обох групах під час усіх контрольних оглядів воно

проводилося одним і тим самим спеціалістом на одному й тому самому УЗД-апараті. Оцінка розвитку ТЕЛА здійснювалася на підставі наявності відповідних клінічних ознак (поява раптової задишки, загроюдинний біль, кровохаркання) та вимірювання тиску в легеневій артерії під час ЕхоКГ за наявності вищезазначених скарг.

Таблиця. Результати реканалізації основної групи та групи контролю під час контрольних оглядів на 10-й, 30-й, 45-й день					
Основна група			Група контролю		
10-й день	30-й день	45-й день	10-й день	30-й день	45-й день
15%	25%	50%	20%	35%	60%
20%	35%	55%	25%	30%	50%
30%	35%	60%	25%	35%	70%
35%	50%	80%	30%	45%	100%
40%	60%	100%	35%	50%	85%
15%	30%	75%	40%	50%	80%
10%	25%	50%	30%	40%	95%
15%	30%	55%	30%	55%	80%
20%	35%	70%	20%	25%	50%
0%	0%	0%	35%	50%	65%
25%	40%	90%	30%	45%	70%
25%	35%	75%	35%	40%	50%
30%	40%	65%	0%	0%	0%
15%	25%	55%	15%	25%	55%
20%	30%	75%	25%	40%	85%
			30%	50%	100%
			45%	60%	90%

Для оцінки статистичної значущості відмінностей використовували параметричні критерії (критерій Манна – Вітні). Значущий рівень достовірності приймався при $p < 0,05$.

Результати

Протягом усього терміну спостереження не було зафіксовано жодного випадку неявки пацієнта на контрольний огляд. В обох групах спостерігалось по 1 випадку прогресування варикотромбофлебіту в басейні великої підшкірної вени з рівня верхньої третини гомілки до нижньої третини стегна під час другого контрольного огляду пацієнта основної групи і під час третього контрольного огляду хворого групи контролю. Під час третього контрольного огляду пацієнта основної групи продовження варикотромбофлебіту вище за нижню третину стегна не відзначалося. Епізодів ТГВ або клінічно значущої ТЕЛА в жодній з груп зафіксовано не було.

Результати реканалізації під час кожного з контрольних оглядів представлено в таблиці.

Як видно з даних таблиці, вже через 10 днів із моменту початку прийому **Едоксакорду** в пацієнтів обох груп можна побачити початкові ознаки реканалізації. На рисунку 3 показано, що найбільше зростання реканалізації обох груп спостерігалось на проміжок між другим і третім візитом. 50% реканалізація після третього візиту наявна в усіх пацієнтів обох груп, окрім 2 хворих із продовженим тромбозом. Варто звернути увагу на таке: відсутність значної різниці між основною та контрольною групами після кожного з візитів.

Також було відмічено зв'язок між реканалізацією та тривалістю варикозної хвороби, який відображено на рисунку 4. Значної різниці між групами помічено не було, але є досить очевидною обернена пропорційність між тривалістю варикозної хвороби та реканалізацією.

Під час дослідження в обох групах рівною мірою був помічений той факт, що ранній початок антикоагулянтної терапії пов'язаний з кращими та скорішими результатами реканалізації (рис. 5).

ВИСНОВКИ

Згідно з результатами нашого дослідження можна дійти висновку, що лікування варикотромбофлебіту винятково едоксабаном і комбінацією едоксабану зі стартовою терапією НМГ (еноксапарин) є однаково ефективним у контексті реканалізації, продовження тромбозу, розвитку ТГВ та клінічно значущої ТЕЛА. Ми в жодному разі не суперечимо інструкції (нашим висновком) і не рекомендуємо відмовлятися від стартової дози НМГ перед призначенням едоксабану, але вважаємо, що необхідні детальніші дослідження щодо вивчення ефективності монотерапії **Едоксакордом** порівняно з комбінацією **Едоксакорд** + НМГ у пацієнтів із варикотромбофлебітом. Важливим фактором, який впливає на реканалізацію, є тривалість варикозної хвороби нижніх кінцівок: що меншим є стаж захворювання, то кращими будуть результати реканалізації. Крім того, реканалізації сприяє більш раннє призначення антикоагулянтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Сучасні підходи до лікування глаукоми препаратами місцевої дії

Глаукома – це група захворювань, що відрізняються патофізіологією, факторами ризику, проявами та прогнозами. Їхньою спільною ознакою є прогресувальна дегенерація зорового нерва із втратою гангліозних клітин сітківки, витонченням шару нервових волокон сітківки та прогресувальною екскавацією диска зорового нерва. Цей стан – основна причина незворотної сліпоти в усьому світі. Глобальна поширеність патології серед людей віком 40-80 років оцінюється в 3,5%, а зі збільшенням частки осіб похилого віку в популяції останніми десятиліттями, за оцінками спеціалістів, до 2040 року глаукома діагностуватиметься в >111 млн людей (Tham Y.-C. et al., 2014).

Здоровий зоровий нерв має $\approx 1,2$ млн нервових волокон, що проходять через ситоподібну частину задньої склери (перед тим, як вийти з ока), яка називається ґратчастою пластиною. Вважають, що саме в цій ділянці відбувається глаукоматозне ушкодження (Shoji T. et al., 2017). Підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ), низький перфузійний тиск збільшують градієнт переходу через ґратчасту пластину й спричиняють папілярну гіперперфузію, що зумовлює структурні зміни, ушкодження аксонів гангліозних клітин і зниження кровообігу зорового нерва, а це призводить до ішемії та нейродегенерації (Weinreb R.N. et al., 2014). Саме підвищений ВОТ є основним керованим фактором ризику захворювання, а його зниження – єдиним перевіреним методом лікування глаукоми. В дослідженні Early Manifest Glaucoma вчені довели, що в пацієнтів із ранньою стадією захворювання ризик прогресування зменшувався на 10% із кожним зниженням ВОТ на 1 мм рт. ст. (Leske M.C. et al., 1999).

Засобами першої лінії при лікуванні переважної більшості форм глаукоми є топічні препарати – очні краплі (Burr J. et al., 2012).

Ця терапія спрямована на зниження ВОТ, що уповільнює швидкість зменшення поля зору, достатнього для підтримання задовільного рівня якості життя. В сучасних стратегіях лікування рекомендовано зниження ВОТ до цільового, коли швидкість прогресування захворювання сповільнюється достатньо для того, щоб уникнути функціональних порушень (Damji K.F. et al., 2003). Цільовий ВОТ для окремого ока встановлюється на основі рівнів ВОТ до лікування, ступеня втрати поля зору, факторів ризику прогресування та потенційних побічних ефектів від лікування (Weinreb R.N. et al., 2014). Загалом початковий цільовий ВОТ має бути на 20-50% нижчим за базовий рівень. Однак його слід регулярно монітувати під час подальшого спостереження та коригувати залежно від ефекту лікування і прогресування захворювання.

Так, якщо в пацієнта поле зору зменшується зі швидкістю, яка може загрожувати якості життя протягом очікуваного терміну життя пацієнта, цільовий ВОТ слід знизити, а лікування варто змінити. Якщо показник поля зору змінюється настільки повільно, що це не вплине на якість життя хворого,

цільовий ВОТ може бути переглянуто в бік збільшення. У тих випадках, коли цільовий рівень ВОТ не був досягнутий, а швидкість прогресування патології неможливо визначити, слід розглянути додаткову терапію (EGS Guidelines 5th ed., 2020).

Аналоги простагландинів – топічні препарати першої лінії

Терапією першого вибору є препарати із групи аналогів простагландинів через їхню ефективність, безпечність та простоту використання (1 р/добу). Зниження ВОТ за їхнього призначення розпочинається через $\approx 2-4$ год після першого застосування, при цьому піковий ефект спостерігається через $\approx 8-12$ год. Повідомлялося, що такі препарати знижують ВОТ на 25-33% від вихідного рівня (Prum B.E. et al., 2016). Відмінності щодо ефективності в класі не є клінічно значущими. В систематичному огляді, де порівнювалася ефективність різних препаратів першого ряду для лікування глаукоми, було виявлено, що простагландини є найефективнішими з погляду рівня середнього зниження ВОТ (Li T. et al., 2016).

До цієї групи препаратів належить **травопрост**. Він проявляє свій гіпотензивний ефект через рецептори простагландину FP_2 , розташовані в циліарному м'язі та трабекулярній сітці. В аналітичному огляді щодо ефективності аналогів простагландинів у пацієнтів із первинною глаукомою було встановлено, що травопрост індукує середньозважене зниження ВОТ на 28,7% (Holmstrom S. et al., 2005). Аналогічно під час метааналізу, проведеного командою вчених під керівництвом доктора van der Valk (2005), метою якого була оцінка рандомізованих клінічних досліджень препаратів для лікування глаукоми, стало відомо, що травопрост здатний знизити ВОТ на 29-31%.

У дослідженні з вивчення 24-годинної стійкості гіпотензивної ефективності цього препарату (Riva I. et al., 2014) учені відзначили, що травопрост 0,040% у вигляді монотерапії забезпечував рівномірне добове зниження ВОТ протягом 5 років спостереження (діапазон 24-годинного зниження ВОТ: 27,8-28,6%). Дослідники зауважили таке: хоча середнє нічне зниження ВОТ під час застосування травопросту було дещо нижчим за середнє денне зниження ВОТ, не спостерігалось істотної різниці між нічною та денною ефективністю.

Комбінована терапія фіксованими комбінаціями препаратів

Використання одного топічного препарату може бути достатнім на початкових етапах лікування пацієнта з нещодавно діагностованою патологією. Утім, із часом може знадобитися комбінація місцевих препаратів. У попередньому ретроспективному аналізі, в якому вчені оцінили дані 16 486 хворих із глаукомою, котрі застосовували простагландини, стало відомо, що $\approx 30\%$ з них потребували додаткового лікування протягом 12 міс (Schmier J.K. et al., 2014). Це може бути зміна ліків (на альтернативний клас) або додавання інших препаратів до попереднього режиму лікування, при цьому можуть спостерігатися непереносимість побічних

ефектів, нездатність досягти цільового ВОТ, необхідність його значнішого зниження.

Було показано, що фіксовані комбінації препаратів для зниження ВОТ є ефективнішими за монотерапію окремими компонентами, а також мають потенційні переваги щодо зручності та прихильності пацієнтів до лікування (Higginbotham E.J. et al., 2010). Зазвичай вони не є терапією першого вибору, однак у деяких випадках, як-от прогресувальна глаукома та/або дуже високий ВОТ, першочергова комбінована терапія може бути доцільною (Giles T.D. et al., 2003).

Приклад фіксованої комбінації – поєднання **дорзоламід (інгібітор карбоангідрази)** і **тимололу (β -блокатор)**. У клінічних випробуваннях комбінація дорзоламід/тимолол знижувала ВОТ на 9 мм рт. ст. (32,7%) (Frampton J.E. et al., 2006). Існують переконливі докази, що підтверджують клінічну еквівалентність комбінації нефіксованій терапії (Francis B.A. et al., 2004), однак у реальній практиці призначення фіксованих комбінацій є ефективнішим для зниження ВОТ завдяки підвищеній зручності, усуненню ефекту вимивання від другої краплі та покращеній переносимості / прихильності.

Перехід від монотерапії аналогами простагландинів до комбінації дорзоламід/тимолол є добре відомим і популярним клінічним варіантом. Інший популярний клінічний сценарій – використання цієї комбінації як додаткової терапії у пацієнтів, котрі приймають простагландини і яким потрібне суттєве додаткове зниження ВОТ, щоб зупинити подальше прогресування (Hatanaka M. et al., 2010; Fechtner R.D. et al., 2004). Нові дані свідчать про те, що фіксована комбінація дорзоламід/тимолол має властивості ідеальної терапії першої лінії та може розглядатися на ранній стадії алгоритму лікування глаукоми, особливо в пацієнтів із дуже високими показниками ВОТ (Henderer J.D. et al., 2005; Galose M.S., 2016).

ДОВІДКА «ЗУ»

Травопрост на фармацевтичному ринку України представлений під назвою **Травінопр** виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Форма випуску – очні краплі, в 1 мл яких міститься 0,040 мг (40 мкг) травопросту.

Травопрост є аналогом простагландину F_{2a} , його повним селективним агоністом, що має високий ступінь спорідненості з FP_2 -рецепторами простагландину. Сполука знижує ВОТ, збільшуючи відтік внутрішньоочної рідини трабекулярною сіткою та увеосклеральним шляхом. Зниження ВОТ у людини розпочинається через ≈ 2 год після застосування препарату, а максимальний ефект досягається через 12 год. Значне зниження ВОТ при застосуванні одноразової дози може зберігатися протягом >24 год.

Фіксована комбінація дорзоламід/тимолол наявна в Україні під назвою **Дорзітім** (виробник – АТ «Київський вітамінний завод»). 1 мл препарату містить 20 мг дорзоламід у вигляді дорзоламід гідрохлориду і 5 мг тимололу у вигляді тимололу малеату.

Кожен із цих компонентів зменшує підвищений ВОТ зниженням секреції внутрішньоочної рідини, але за різним механізмом дії. Дорзоламід інгібує карбоангідразу міліарного тіла, що приводить до зниження секреції внутрішньоочної рідини за рахунок уповільнення утворення бікарбонатних іонів і зниження транспорту натрію та рідини. Тимолол є неселективним блокаторм β -адренергічних рецепторів. Його ефект зумовлений зменшенням секреції гуморальної рідини. Поєднана дія двох компонентів сприяє вираженішому зниженню ВОТ, ніж монотерапія цими препаратами.

Підготувала **Юлія Котикович**

Ефективне зниження ВОТ

ДОРЗОЛАМІД + ТИМОЛОЛ

ТРАВІНОПРОСТ

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якісно без компромісів!
vitamin.com.ua

Назавжди в наших серцях

18 січня не стало Ігоря Дмитровича Іванченка, засновника, натхненника, очільника великої родини – видавничого дому «Здоров'я України». Нам важко досягнути, що його більше немає. Нам складно змиритися з тим, що людина, яка рухала наш поступ незмінно вперед, пішла з життя так рано.

Ігор Дмитрович завжди й в усьому бачив можливості та мав ідеї, як цими можливостями скористатися. Історія бренду «Здоров'я України» є втіленням його безкінечного оптимізму в бізнесі. Численні кризи, які наш колектив долав під його керівництвом, щоразу підносили нас на наступний рівень у професійному середовищі, додавали віри у свої сили, робили міцнішими та згуртованішими.

Нині ми хочемо, щоб ви разом із нами згадали Ігоря Дмитровича таким, яким ми завжди його пам'ятатимемо, – усміхненим, енергійним, сповненим сил і планів на майбутнє. Вимогливим і справедливим. Турботливим і відповідальним. Сміливим і розсудливим. Щирим і вдячним. Лідером, чоловіком, батьком, дідусем. Яскравим, неповторним, незабутнім...

Світла пам'ять...

Здоров'я[®] України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»^{©®}

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, 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, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- 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, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань 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 відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»^{©®}
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 В'ячеслав Килимчук

Редакція zu@health-ua.com
Відділ реклами та маркетингу zoya@health-ua.com
..... artemenko@health-ua.com
Відділ передплати..... podpiska@health-ua.com

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку: лютий 2023 р.
Замовлення № 966901 Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

Здоров'я України^{©®}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу 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

«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
ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «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 «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «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 «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com





2023

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

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

ЗА ПІДТРИМКИ:

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

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/gaimed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/



ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

ПСИХОТЕРАПІЯ

Реабілітаційні можливості рефлексотерапії в медичній практиці: розширення діапазону медичної допомоги під час і після війни О.Є. Коваленко, М.Є. Рубаніста, В.В. Абраменко та ін.....	30-31
Есциталопрам – антидепресант нової генерації: від наукових даних до практичного використання О.Я. Міщенко, Н.В. Бездітко	33-35
Можливості цитиколіну в запобіганні віковим змінам: фармакологічні характеристики, вплив на когнітивні показники, нейропротекторні ефекти.....	36
Бафазол IC® у лікуванні тривожних розладів та інших наслідків психологічної травми О.С. Чабан, О.О. Хаустова.....	39
Психофармакотерапія посттравматичного стресового розладу: реалії та обмеження В.Ю. Омелянович.....	40-41
Ефективність та безпечність використання толперизону – міорелаксанта центральної дії.....	42

НОВИНИ МОЗ

Уряд ухвалив постанову, яка дозволить підтвердити кваліфікацію медиків, котрі працевлаштовуються за кордоном

Кабінет Міністрів України ухвалив постанову «Про затвердження Порядку проведення верифікації інформації про освіту, кваліфікацію та професійний досвід медичних, фармацевтичних працівників та інших працівників сфери охорони здоров'я». Ухвалення цього документа зумовлене необхідністю верифікувати інформацію про професійний статус працівників сфери охорони здоров'я, які працевлаштовуються за кордоном, у тому числі тих, хто виїхав з України в період воєнного стану.

Внаслідок повномасштабної війни росії проти України чимало лікарів, медичних сестер й інших працівників сфери охорони здоров'я були вимушені покинути Україну та планують тимчасово влаштуватися на роботу за фахом в інших країнах. Вони звертають до Міністерства охорони здоров'я України з проханням видати документ, який би підтверджував їхній професійний статус (освіту, кваліфікацію, професійний досвід).

Працівник сфери охорони здоров'я має звернутися із заявою про верифікацію до органу управління закладу охорони здоров'я, в якому він працював до виїзду з України, заповнити верифікаційну анкету (шаблон наведений у додатках до постанови) та надати сканкопії підтверджувальних документів. У постанові зазначено, що органом управління може бути міський/обласний департамент охорони здоров'я, МОЗ тощо.

Верифікацію здійснюють, збираючи та перевіряючи достовірність документів про освіту, кваліфікацію та професійний досвід працівника. Після завершення перевірки верифікатор вносить отримані результати до електронної відомості.

У разі позитивного результату перевірки верифікатор оформляє довідку про освіту, кваліфікацію та професійний досвід працівника (українською та англійською мовами). Сканкопія довідки надсилається на адресу електронної пошти, зазначену медиком у верифікаційній анкеті.

Термін проведення перевірки та ухвалення рішення щодо її результатів становить 30 календарних днів з дня одержання заяви медичного працівника органом управління закладу охорони здоров'я.

Видання подібного документа є поширеною практикою для країн Європейського союзу. Уже декілька країн – партнерок України висловили готовність створити спрощену процедуру працевлаштування для українських медичних працівників. Така практика дасть можливість українським медикам тимчасово працевлаштуватися за спеціальністю в закордонні лікувальні заклади, а також забезпечить підвищення їхньої кваліфікації через обмін знаннями та досвідом з європейськими лікарями.

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

ПАМ'ЯТЬ

Назавжди в наших серцях.....	8
------------------------------	---

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Сучасні підходи до лікування глаукоми препаратами місцевої дії.....	7
--	---

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ.....	10, 24, 47
-----------------	------------

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Використання молнупіравіру в терапії COVID-19 серед імунокомпрометованих пацієнтів: ефективність, безпечність та вірологічні результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази MOVE-OUT	3, 11
--	-------

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Діагностика та лікування оперізувального лишая і постгерпетичної невралгії: мультидисциплінарні клінічні рекомендації	50
---	----

Використання молнупіравіру в терапії COVID-19 серед імуноскомпрометованих пацієнтів: ефективність, безпечність та вірологічні результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази MOVE-OUT

Продовження. Початок на стор. 3.

Слід зазначити, що одним із госпіталізованих учасників групи молнупіравіру був 81-річний чоловік із дифузною великою В-клітинною лімфомою, який отримував циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізон та ритуксимаб за 10 днів до першої дози досліджуваного препарату; він був госпіталізований щодо непозалікарняної пневмонії на 7-й день дослідження і помер від поліорганної недостатності на 26-й день випробування. Другим госпіталізованим імуноскомпрометованим пацієнтом із групи молнупіравіру був 49-річний чоловік з активним перебігом неуточненого онкологічного захворювання та перенесеною геміколектомією, який був госпіталізований на 8-й день дослідження у зв'язку з періанальним абсцесом. За даними підтверджувального аналізу, серед госпіталізованих або померлих станом на 29-й день дослідження хворих, в 1 (4,2%, 1/24) учасника групи молнупіравіру та 5 (16,1%, 5/31) пацієнтів із групи плацебо госпіталізація чи смертність, на думку дослідників, були пов'язані з COVID-19. У групі молнупіравіру частка пацієнтів, які були госпіталізовані або померли, була схожою в обох підгрупах незалежно від наявності імунодефіциту. В групі плацебо серед імуноскомпрометованих хворих частота госпіталізації та смертності були вищими порівняно з учасниками без імунодефіциту. Пропорційно смертність була вищою серед імуноскомпрометованих пацієнтів (5,5%, 3/55) порівняно з учасниками без ослабленого імунітету (0,5%, 7/1353).

Молнупіравір загалом добре переносився учасниками з ослабленим імунітетом, а профіль його небажаних явищ був схожим у підгрупах пацієнтів незалежно від імунодефіцитного статусу. В учасників з ослабленим імунітетом спостерігалось менше побічних явищ та серйозних побічних явищ у групі молнупіравіру

(25%, 6/24 та 8,3%, 2/24 відповідно) порівняно із групою плацебо (45,2%, 14/31 та 19,4%, 6/31 відповідно), тоді як у пацієнтів без імунодефіциту профіль небажаних явищ у групі молнупіравіру був схожим на такий у групі плацебо. Було зафіксовано 3 летальні випадки внаслідок небажаних явищ серед учасників з імуносупресією (1 – у групі молнупіравіру та 2 – в групі плацебо), жоден з яких, за оцінкою дослідників, не був пов'язаний з прийомом досліджуваного препарату. Дані щодо виникнення побічних ефектів в учасників дослідження наведено в таблиці 2.

Середній титр РНК SARS-CoV-2 (log₁₀ копій/мл) станом на 1-й день дослідження був дещо вищим серед імуноскомпрометованих учасників (6,98, n=17 у групі молнупіравіру та 7,07, n=28 у групі плацебо) порівняно з учасниками без імунодефіциту (6,88, n=597 у групі молнупіравіру та 6,90, n=569 у групі плацебо).

Серед учасників без імунодефіциту середнє зниження титрів РНК SARS-CoV-2 стосовно вихідного рівня було значнішим у пацієнтів, які отримували молнупіравір (порівняно з підгрупою плацебо), в усіх часових точках, тоді як середні зміни титрів РНК у когорті учасників з ослабленим імунітетом виявилися схожими в підгрупах препарату та плацебо. Серед пацієнтів групи молнупіравіру, в яких на початку дослідження виявили інфекційно спроможний вірус, у жодного учасника незалежно від їхнього імунного статусу інфекційний вірус не був виявлений у жодній часовій точці після початку лікування.

У групі плацебо 42,9% (3/7) учасників когорти з ослабленим імунітетом мали інфекційно спроможний вірус, виявлений на 3-й день дослідження, а в когорті пацієнтів без імуносупресії – 19,1% (17/89), 2,4% (2/82) учасників мали інфекційний вірус, виявлений на 3-й та 5-й день відповідно.

Висновки

Згідно з результатами ретроспективного аналізу даних, отриманих у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази MOVE-OUT, використання молнупіравіру в терапії негоспіталізованих імуноскомпрометованих дорослих пацієнтів із легким та середньотяжким перебігом COVID-19, які належали до групи підвищеного ризику щодо прогресування коронавірусної хвороби до тяжкого стану, є ефективним і безпечним. Молнупіравір демонстрував зіставні позитивні вірологічні ефекти в обох підгрупах пацієнтів незалежно від імунного статусу. За даними дослідження інфекційної спроможності вірусу SARS-CoV-2, а також генетичного аналізу збудника методом NGS до початку і після терапії дослідним препаратом, було визначено, що когорта імуноскомпрометованих учасників не демонструє підвищеної схильності до розвитку нових варіантів SARS-CoV-2 після лікування молнупіравіром.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Ліпітензія – новий погляд на відомі проблеми

С.В. Федоров, С.В. Романенко..... 12-14

Ефективність бісопрололу порівняно з іншими β-блокаторами та іншими класами антигіпертензивних препаратів: когортне дослідження в Clinical Practice Research Datalink18-19

Плейотропні ефекти статинів – друзі чи вороги?

О.А. Коваль20-21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Особливості перебігу атеросклерозу при системних ревматичних захворюваннях

Т.В. Талаєва 15

Протеолітичний фермент як дієвий та безпечний протизапальний засіб: світовий досвід медичного застосування серратіопептидази

Г.В. Зайченко.....23-24

Гідросмін сповільнює прогресування атеросклерозу на тлі цукрового діабету.....48

ФЛЕБОЛОГІЯ

Антикоагулянтна терапія у хворих на варикотромбофлебіт: власний досвід застосування едоксabanу в клінічній практиці

В.О. Прасол, І.С. Пуляєва, К.В. Мясоєдов та ін.5-6

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

«Життя – біль»: як допомогти паліативним пацієнтам позбутися больового синдрому?

З.В. Максимова, А.Л. Гардашніков, Г.В. Зайченко та ін.....26-29

Гострий больовий синдром: нові підходи до лікування

Г.О. Проценко44

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Мукозальні вакцини для профілактики та попередження ускладнень гострих респіраторних інфекцій

О.А. Голубовська.....52-53

Ліпітензія — новий погляд на відомі проблеми

Відомо, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною смерті в світі. У 2019 році 17,6 млн осіб померло внаслідок зазначених недуг, що склало 32% глобальної смертності; $\frac{3}{4}$ з них припадають на країни низького та проміжного економічного розвитку. Загалом кожну 1,7 с одна особа помирає від ССЗ [1]. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозують зростання кардіоваскулярної смертності до >23 млн осіб у 2030 році та до >34 млн осіб до 2060 року [1].



С.В. Федоров

С.В. Романенко



У 2022 році Американська асоціація кардіологів (ACC) оновила головні елементи ідеального кардіоваскулярного здоров'я: відсутність експозиції нікотину, нормальна маса тіла й показники артеріального тиску (АТ), ліпідограми та вуглеводного обміну (рівень глікованого гемоглобіну), здорова дієта, достатня фізична активність і повноцінний сон [2]. Водночас артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпідемія (поряд із курінням, цукровим діабетом (ЦД), ожирінням) нині визначені як головні модифіковані чинники ризику атеросклеротичних ССЗ, контроль яких дозволяє стримати прогресування атеросклеротичного процесу [3].

Ліпітензія – дефініція, епідеміологія

Уперше феномен поєднання АГ та дисліпідемії (дисліпідемічна гіпертензія) був описаний у 1988 році при проведенні популяційного дослідження в штаті Юта (США). У 12% обстежених пацієнтів з есенціальною АГ ідентифікували генетичний синдром родинної дисліпідемії, а серед кровних родичів – у 48% випадків [4]. Згодом було відмічено, що неродинні форми дисліпідемії частіше трапляються в разі АГ, ніж родинна дисліпідемія, а в 2012 році поєднання цих двох вагомих модифікованих кардіоваскулярних чинників ризику запропоновано називати терміном «ліпітензія» з метою кращого виявлення, діагностики та менеджменту [5].

Поширення ліпітензії, за даними різних епідеміологічних досліджень, складає 15-31%, зростає з віком та за умови супутнього ожиріння, метаболічного синдрому чи ЦД 2 типу [6]. Відзначено також певну расову відмінність у поширенні поєднання АГ та дисліпідемії: найвище серед темношкірого населення [6].

Взаємний вплив дисліпідемії та АГ на прогресування атеросклерозу

Прогресування атеросклерозу залежить від окислювального стресу, ендотеліальної дисфункції, запалення, а АГ та/або дисліпідемія можуть незалежно ініціювати ці процеси. Дисліпідемія й АГ є патологічними станами, за яких спостерігається ушкодження ендотелію; це зумовлює проліферацію клітин, ремоделювання судин, апоптоз

і підвищення клітинної проникності з посиленою продукцією молекул адгезії, які зв'язують моноцити та Т-лімфоцити, створюючи хибне коло патологічних факторів. Під впливом хемоатрактантів і прозапальних цитокінів моноцити проникають до інтими судинної стінки, де диференціюються в макрофаги, які безконтрольно поглинають окислені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), утворюючи пінисті клітини й атеросклеротичні ураження. Крім того, ушкодження ендотелію також спричиняє втрату вазомоторної активності, непропорційну скоротливість судин, підвищення АТ у пацієнтів із дисліпідемією, тоді як у хворих із гіпертензією відбувається подальше підвищення АТ, створюючи хибне коло, яке посилює розвиток і прогресування атеросклеротичних ушкоджень [7].

Взаємний вплив АГ та дисліпідемії на прогресування атеросклерозу показаний у великому епідеміологічному дослідженні MRFIT за участю 356222 осіб чоловічої статі, які спостерігалися протягом 12 років. Результати випробування підкреслили, що навіть легкі та помірні рівні як гіпертензії, так і дисліпідемії мали мультиплікативний несприятливий вплив на ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) [8]. Нещодавно проведено дослідження із залученням 117056 дорослих осіб з 11 великих промислових центрів Китаю (термін спостереження – 6 років), під час якого вивчали низку атеросклеротичних індексів (коефіцієнт атерогенності, атерогенний індекс плазми, індекс ризику Castelli тощо), котре показало, що атеросклеротичні індекси були значно

вищими в популяціях з АГ порівняно з такими в популяціях із нормальним тиском незалежно від рівня гіпертензії. Водночас систолічний (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ) були лінійно та позитивно пов'язані з атеросклеротичними показниками. Крім того, індекс холестерину (ХС) і ХС неЛПВЩ (різниця між загальним ХС і ХС ліпопротеїнів високої щільності – ЛПВЩ) були незалежними факторами ризику поширення АГ [9].

Оцінка кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ліпітензією

Вищезазначений мультиплікативний вплив АГ та дисліпідемії на 10-річний кардіоваскулярний ризик пацієнта може бути показаний за допомогою таблиць SCORE-2 на прикладі умовного пацієнта віком 60 років у первинній профілактиці, котрий не курить, мешкає в Україні (що належить до категорії найвищого в Європі рівня кардіоваскулярної захворюваності) (табл. 1).

Як показано, кожний із факторів окремо збільшує кардіоваскулярний ризик пацієнта менше ніж наполовину, тоді як існування ліпітензії призводить до понад дворазового зростання ризику порівняно з ідеальним профілем АТ та ХС.

Іншим інструментом оцінки кардіоваскулярного ризику в первинній профілактиці, також рекомендованим настановами Європейського товариства кардіологів (ESC) із превенції кардіоваскулярних захворювань, є калькулятор ризику кардіоваскулярних подій протягом життя (LIFE-CVD model, доступний онлайн <https://u-prevent.com/>

calculators/description/lifeCvd). Зазначена модель дозволяє не лише оцінити ймовірність кардіоваскулярної події у практично здорової особи впродовж життя (умовно – до 90-річного віку), а й демонструє потенційне зниження ризику при застосуванні антигіпертензивної та ліпідознижувальної терапії. Продовжимо розглядати наведений приклад умовного пацієнта з ліпітензією: його індивідуальний ризик кардіоваскулярних подій протягом життя складає 48% без фармакологічного лікування, але може бути кардинально знижений понад ніж удвічі (на 28%) за умови призначення розувастатину 20 мг та антигіпертензивної терапії з досягненням цільового рівня САТ <130 мм рт. ст. [24].

Вищезазначені теоретичні розрахунки переконливо підтверджуються, зокрема, результатами дослідження >438 тис. учасників британського біобанку із застосуванням менделівської рандомізації, у якому одночасне зниження ХС ЛПНЩ та АТ відповідно на 1 ммоль/л і 10 мм рт. ст. були асоційовані із 78% зменшенням відносного ризику (ВР) кардіоваскулярних подій, 67% – кардіоваскулярної смерті, 30% – смерті від будь-якої причини. Варто зазначити, що описаний ефект зберігав високий рівень статистичної значущості для всіх досліджених компонентів кінцевої точки ($p < 0,001$), а також не залежав від інших важливих коваріат (вік, стать, діабет, куріння, ожиріння) [25].

Ефективність комбінованого лікування АГ та дисліпідемії

Наявні наразі рандомізовані клінічні дослідження комбінованого лікування АГ та дисліпідемії не є численними. Одним із перших таких проектів стало дослідження ASCOT, яке залучило >19 тис. гіпертензивних пацієнтів, рандомізованих до прийому β -блокатора $\pm$ тіазидного діуретика або дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну $\pm$ інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) [26]. Одночасно >10 тис. учасників ($\approx 54\%$) увійшли до ліпідознижувальної гілки дослідження та були рандомізовані до прийому 10 мг аторвастатину або плацебо. За результатами, аторвастатин знизив ризик первинної кінцевої точки (фатальна ІХС та нефатальний інфаркт міокарда, ІМ) на 36% (ВР 0,64, 95% довірчий інтервал

Таблиця 1. 10-річний ризик великих кардіоваскулярних подій умовного пацієнта залежно від профілю АТ та ХС

	Нормотензія САТ – 120 мм рт. ст.	Гіпертензія САТ – 160 мм рт. ст.
Нормоліпідемія ЗХС – 4 ммоль/л ХС ЛПВЩ 1,5 ммоль/л	SCORE-2 = 8,6%	SCORE-2 = 13%
Гіперліпідемія ЗХС – 6 ммоль/л ХС ЛПВЩ – 1 ммоль/л	SCORE-2 = 13%	SCORE-2 = 20%

Таблиця 2. Режими терапії статинами відповідно до настанов АНА/ACC

	Високоінтенсивна	Помірноінтенсивна	Низькоінтенсивна
Зниження ХС ЛПНЩ	$\geq 50\%$	30-49%	<30%
Статини	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 40-80 мг Пітавастатин 1-4 мг Флувастатин 80 мг	Симвастатин 10 мг Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг

Примітки: АНА – Американська асоціація серця; ACC – Американська колегія кардіологів.

(ДІ) від 0,5 до 0,83) із суттєвими відмінностями залежно від характеру антигіпертензивного лікування. Так, у групі терапії, що базувалася на амлодипіні, ефект аторвастатину проти плацебо щодо кінцевої точки досяг 53% ($p < 0,001$) на відміну від відсутності достовірного впливу в групі атенололу (-16%; $p = 0,3$).

Іншим дослідженням, що варте уваги в контексті лікування ліпідензії, є HOPE-3 – випробування з 2х2 дизайном, у якому 12 705 пацієнтів проміжного кардіоваскулярного ризику були рандомізовані до прийому розувастатину або плацебо, фіксованої дози кандесартану чи плацебо або комбінації обох видів лікування проти подвійного плацебо [27]. Впродовж 5,6 року (медіана) спостереження первинна комбінована кінцева точка (кардіоваскулярна смертність, нефатальні ІМ і мозковий інсульт) констатована в 3,6% пацієнтів групи комбінованої терапії проти 5% – у групі подвійного плацебо, що відповідало 29% зниженню ВР (0,71, 95% ДІ від 0,56 до 0,9; $p = 0,005$), без суттєвих проблем із безпекою та переносимістю терапії (нові випадки діабету, ниркова або печінкова дисфункція, захворювання ока, рак тощо).

З огляду на взаємний обтяжувальний вплив АГ та дисліпідемії на прогноз обов'язковим компонентом лікування хворих на гіпертензію, відповідно до чинних настанов ESC (2018), крім антигіпертензивної терапії, є призначення статинів у дозах, які відповідають кардіоваскулярному ризику, з метою досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ у крові [10].

Відомо, що статини – це інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А (ГМГ-КоА) редуктази, які ефективно знижують рівень загального ХС і ХС ЛПНЩ. За допомогою низки великих рандомізованих клінічних досліджень однозначно продемонстровано, що зниження рівня ХС ЛПНЩ, особливо за допомогою статинів, виразно зменшує ризик серцево-судинних смертей і небажаних подій. Показано, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази запобігають початковим і подальшим серцево-судинним подіям у пацієнтів з ІХС незалежно від концентрації ХС. На додаток до сприятливих ефектів зниження рівня ХС статини покращують ендотеліальну функцію, підвищують стабільність атеросклеротичних бляшок і пригнічують запальні, а також тромбогенні реакції у стінках артерій. Крім того, широке постмаркетингове спостереження довело, що тривала терапія статинами загалом добре переноситься [11].

Розувастатин є відносно гідрофільним членом родини статинів, хімічна структура якого містить фторовану фенільну та полярну метансульфонамідну групу. Наявність цих груп забезпечує кілька сайтів для взаємодії з цільовим ферментом (ГМГ-КоА-редуктазою), що обумовлює потужніше пригнічення ферменту за нижчих концентрацій, отже, й виразніший вплив на ліпіди в менших дозах [12].

Численними дослідженнями доведені ефективність та безпека розувастатину в контролі показників ліпідограми, регресі атеросклерозу й поліпшенні прогнозу пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ. Як найсильніша молекула розувастатин рекомендований для вторинної профілактики небажаних кардіоваскулярних подій у пацієнтів високого і дуже високого ризику в режимах інтенсивної та високоінтенсивної статинотерапії (табл. 2) [13].

Нещодавно проведений систематизований огляд та метааналіз клінічних досліджень порівняння еквівалентних доз розувастатину й аторвастатину щодо впливу на ліпідний профіль і об'єм атеросклеротичної бляшки показав, що терапія розувастатином призвела до більшого зменшення вмісту в плазмі крові ХС ЛПНЩ, збільшення рівня ХС ЛПВЩ, а також виразнішого зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки [14].

Крім вторинної профілактики, розувастатин продемонстрував відмінні результати в первинній профілактиці небажаних серцево-судинних подій. Post hoc аналіз дослідження JUPITER довів, що в пацієнтів із підвищеним рівнем С-реактивного білка, які мали високий глобальний серцево-судинний ризик (10-річний бал ризику за шкалою Framingham $> 20\%$ або ризик SCORE $\geq 5\%$) та рівень ХС ЛПНЩ, що не потребує фармакологічного лікування, розувастатин у дозі 20 мг значно знижував основні серцево-судинні події [15]. У дослідженні HOPE-3 використання розувастатину в дозі 10 мг/добу в осіб високого ризику без атеросклеротичних ССЗ на 20% зменшувало ризик головних небажаних кардіоваскулярних подій: ІМ, інсульту та серцево-судинної смерті [16]. Крім того, нещодавно проведений об'єднаний метааналіз зазначених досліджень показав пропорційне зниження ризику венозних тромбоемболій (ВТЕ) під впливом розувастатину на 47%, причому цей ефект є постійним як за наявності, так і за відсутності пов'язаних із ВТЕ клінічних факторів ризику [17].

Окремі дослідження продемонстрували певну антигіпертензивну дію статинів, особливо в хворих на АГ. Метааналіз досліджень, наявних в електронних базах даних MEDLINE, EMBASE та Cochrane Library, довів, що розувастатин продемонстрував помірне значуще зниження ДАТ і тенденцію до зниження САТ, що можна розглядати як додаткове зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із ліпідензією [18].

Метаболічний синдром і ЦД на тлі ліпідензії

Поєднання ліпідензії із ЦД 2 типу, переддіабетом або центральним ожирінням являє собою маніфестний метаболічний синдром – стан, асоційований зі стрімким прогресуванням атеросклеротичного процесу та швидким

зростанням ризику кардіоваскулярних подій. В обсерваційному дослідженні амбулаторних пацієнтів первинної ланки майже чверть осіб із центральним ожирінням мала також АГ й дисліпідемію, при цьому ризик ліпідензії на тлі ожиріння збільшувався мало чи не вп'ятеро (ВР 4,75; 95% ДІ 2,87-7,87) порівняно з відсутністю метаболічних порушень [28].

Дисліпідемія в осіб із ЦД та метаболічним синдромом характеризується підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ) і зниженням ХС ЛПВЩ у сироватці крові [29]. Крім того, відбувається збільшення концентрації ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і ХС ЛПНЩ, причому рівні ХС ЛПНЩ можуть не відрізнятися від значень осіб без метаболічних порушень, проте збільшується кількість найбільш атерогенних дрібних щільних часток ЛПНЩ, спостерігається підвищення ХС неЛПВЩ, що в поєднанні зі збільшенням ЛПДНЩ і ліпопротеїну проміжної щільності зумовлює підвищення рівнів аполіпопротеїну В. Саме тому, на відміну від вторинного характеру в загальній популяції, ХС неЛПВЩ та аполіпопротеїн В набувають особливої актуальності як цілі ліпідознижувальної терапії саме в когортах ЦД і метаболічного синдрому.

Спільна експертна думка останнім часом невпинно схиляється до жорсткіших цільових рівнів ліпідів у пацієнтів із ЦД. Так, згідно з настановою ESC із профілактики кардіоваскулярних захворювань (2021), зниження ХС ЛПНЩ на 50% від початкового рівня та досягнення межі $< 1,8$ ммоль/л рекомендовано як початкова ціль за наявності в хворого на діабет не лише перенесеної атеротромботичної події, а й уражень органів-мішеней (певні прояви діабетичної хвороби нирок або 3 прояви діабетичної мікроангіопатії), при цьому остаточною ліпідною ціллю для зазначеної популяції є 1,4 ммоль/л. Нещодавно оновлені рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA, 2023) визначають досягнення рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л при застосуванні статини високої інтенсивності для хворих на ЦД із високим кардіоваскулярним ризиком, до якого закономірно призведе наявність ліпідензії [30].

Схожі тенденції простежуються й щодо цільових рівнів АТ. Рекомендації ВООЗ із фармакотерапії АГ (2021) і вищезазначені рекомендації ADA (2023) формують необхідність зниження АТ $< 130/80$ мм рт. ст. для будь-якого пацієнта із ЦД, якщо досягнення такого рівня АТ є безпечним та добре переноситься [31]. **Основою антигіпертензивної терапії у пацієнта з АГ та ЦД або переддіабетом є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), причому вибір відбувається між ІАПФ і блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) (сартанами).** Вибір конкретної молекули має ґрунтуватися не лише на антигіпертензивних властивостях, а й на доказовій базі зниження кардіоваскулярних подій, профілактики ураження органів-мішеней,

сприятливому метаболічному профілю тощо. Висока антигіпертензивна ефективність і сприятливий профіль безпеки комбінації валсартану та гідрохлортіазиду (ГХТ) в умовах реальної клінічної практики доведені у великому обсерваційному дослідженні The MATCH (Abts M. et al., 2006). Лікування понад 17 тис. амбулаторних пацієнтів (середній початковий рівень АТ – 165,4/95,8 мм рт. ст.) зазначеною комбінацією в дозах 160/12,5 мг протягом 3 міс дозволило знизити середній систолічний і діастолічний АТ на 27 та 14 мм рт. ст. відповідно з досягненням цільових значень АТ в середньому в 78% пацієнтів, у тому числі у 87% серед тих, хто не отримував антигіпертензивної терапії раніше. Наднизький і зіставний із плацебо рівень відміни терапії внаслідок побічних ефектів (0,4%) підкреслює великі можливості використання комбінацій на основі валсартану в широкій практиці лікування АГ. Згідно з результатами метааналізу, до якого залучили > 140 тис. пацієнтів з АГ, застосування сартанів асоційовано з найменшою кількістю нових випадків ЦД (ВР 0,57, 95% ДІ від 0,46 до 0,72; $p < 0,0001$) [32]. Безумовно, чи не найбільший внесок до цих результатів зробили численні дослідження валсартану. Зокрема, субаналіз дослідження VALUE продемонстрував 23% зниження ризику діабету de novo в гіпертензивних пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику для валсартану порівняно з амлодипіном – абсолютно нейтральним у метаболічному аспекті компаратором [33]. Окрім того, в рандомізованому клінічному дослідженні NAVIGATOR у когорті 9306 пацієнтів із переддіабетом валсартан у комбінації з модифікацією стилю життя протягом 5 років застосування призвів до 14% зниження ВР нових випадків ЦД 2 типу (ВР 0,86, 95% ДІ від 0,8 до 0,92; $p < 0,001$) [34].

Тоді як комбінація валсартану з дигідропіридиновим БКК (зокрема, з амлодипіном) видається цілком безпечною в метаболічному контексті, поєднання блокаторів РААС із діуретиками в осіб із метаболічними розладами й досі залишається предметом дискусій. У певній кількості пацієнтів із тяжкою АГ досягнення цільових рівнів АТ неможливе без призначення тіазидних діуретиків – обов'язкового компонента потрійної антигіпертензивної комбінації. У зазначених ситуаціях лікар у своїх призначеннях має балансувати між безсумнівною користю внаслідок зниження кардіоваскулярних ризиків при зниженні АТ з одного боку та ймовірністю погіршення метаболічного профілю пацієнта – з іншого.

Досить популярна в певних колах медичної спільноти думка щодо метаболічної нейтральності тіазидоподібних діуретиків, порівняно зі «старими» тіазидами, на жаль, не підтверджується результатами клінічних досліджень. Так, у прямому порівнянні ГХТ з індапамідом та хлорталідоном у 883 гіпертензивних пацієнтів не було виявлено статистично значущих

Продовження на стор. 14.

С.В. Федоров, д.м.н., професор кафедри терапії та сімейної медицини Івано-Франківського національного медичного університету;
С.В. Романенко, к.м.н., Дніпровський державний медичний університет

Ліпітензія — новий погляд на відомі проблеми

Продовження. Початок на стор. 12.

відмінностей у зіставних препаратів за частотою метаболічних й електrolітичних порушень [35]. Тотожні результати отримано під час метааналізу 12 досліджень із залученням >1,5 тис. пацієнтів, що застосовували ГХТ або тiazидоподібні діуретики [36]. Незважаючи на певну перевагу останніх за антигіпертензивним ефектом, частота гіпокаліємії, гіпонатріємії, а також зміни рівнів глюкози або ХС суттєво не відрізнялися при використанні досліджуваних препаратів. D.H. Zarre та співавт. у своїй роботі показали, що дійсно наявні дисметаболічні ефекти монотерапії ГХТ у вигляді зростання рівнів ТГ та глікованого гемоглобіну в хворих на переддіабет абсолютно нівелюються при комбінації ГХТ із валсартаном [37]. Комбінована терапія протягом 16 тижнів, тотожно до монотерапії валсартаном, не чинила суттєвого впливу на ключові маркери кардіометаболічного профілю (індекс НОМА, інсулінемія, глікемія натще, глікований гемоглобін, а також концентрації ТГ і неестерифікованих жирних кислот.

Прихильність до лікування

Серцево-судинні препарати, як-от ІАПФ / БРА, β-блокатори, антиагреганти та статини, залишаються найпоширенішими медичними втручаннями у всьому світі для профілактики ІХС. Хоча їхній сприятливий вплив встановлено в первинній і вторинній профілактиці ССЗ, їхня ефективність у реальних умовах поступається тому, що спостерігається в рандомізованих контрольованих дослідженнях, а це частково пояснюється низькою прихильністю до лікування. Згідно з результатами TRANSLATE-ACS study, майже 31% пацієнтів з ІМ більше не приймає призначені їм ліки через 6 міс після гострої серцевої події [19]. Метааналіз, який включав 1978 919 пацієнтів, показав, що лише 60% хворих прихильні до призначених серцево-судинних препаратів. Окрім того, порівняно з дотриманням режиму лікування, ризик серцево-судинних подій або смертності в тих, хто погано дотримується режиму лікування, збільшився на 20 або 35% відповідно [20].

Метааналіз 18 клінічних досліджень (402 201 пацієнт) показав зворотний

лінійний зв'язок між прихильністю до лікування ССЗ та серцево-судинними подіями: поліпшення на 20% прихильності до лікування серцево-судинними препаратами асоціювалося зі зниженням ризику смерті від усіх причин на 12% і зниженням ризику будь-яких серцево-судинних подій на 8% [21].

Відомо, що прихильність до лікування є ключовим компонентом лікування хронічних захворювань. Підвищення прихильності до лікування – один із головних пріоритетів порядку денного громадського здоров'я. Згідно з даними ВООЗ, здатність пацієнтів правильно дотримуватися рекомендацій щодо лікування залежить від низки факторів, а не від одного. Ці фактори взаємодіють і посилюють вплив один одного; їх можна об'єднати в 5 основних груп: соціально-економічні, пов'язані з системою охорони здоров'я, станом здоров'я, лікуванням і пацієнтом [22].

Зменшення економічних бар'єрів (зниження вартості, використання великих економічних упаковок, застосування якісних генериків тощо) для призначених ліків також покращує

рівень прихильності. Так, зниження вартості статинів і клопідогрелю в одній із програм корпорації Pitney Bowes (США) призвело до негайного збільшення прихильності до статинотерапії на 2,8 та на 4% до клопідогрелю, що забезпечило емпіричну основу для використання цього підходу з метою покращення якості медичної допомоги [23].

Одним із генеричних препаратів розувастатину, наявних на фармацевтичному ринку України, є Клівас. Відмінна особливість лікарського засобу – наявність у його складі 3 залужнювачів, які надають змогу значно збільшити його біодоступність, а спеціальна технологія виготовлення забезпечує рівномірний розподіл субстрату в таблетці. Рівень біоеквівалентності Клівасу відповідає оригінальному розувастатину, що дозволило віднести його до класу В1 відника еквівалентності лікарських засобів Rx index.

Добре відомим для українських лікарів комбінованим препаратом валсартану для початкового і подальшого лікування АГ є Діокор® (валсартан 80/160 мг, гідрохлоротіазид 12,5 мг) компанії ACINO, який зберігає позицію № 1 у продажах 15 років поспіль і виробляється на українському заводі європейського рівня, що підтверджено Європейським сертифікатом GMP.

ДІОКОР® ДІФОРС®

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ ЗАМІСТЬ НАДМІРНОГО ТИСКУ!

УКРАЇНське ВИРОБНИЦТВО ЗА СТАНДАРТОМ GMP ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ²

соціальна програма

acino

Клівас

Час судинам працювати без холестерину

Ефективно знижує рівень ХС та ХСЛПНЦ¹

Висока якість виробництва, підтверджена європейським GMP сертифікатом²

Доступна терапія, завдяки соціальній програмі³

acino

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CARD-PUB-012023-077

Особливості перебігу атеросклерозу при системних ревматичних захворюваннях

Наприкінці жовтня минулого року під егідою Національної академії медичних наук України, Міністерства охорони здоров'я України, ГО «Всеукраїнська асоціація ревматологів України» (м. Київ), ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) онлайн і в офлайн-режимі відбулася науково-практична конференція «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю». Протягом 3 днів науковці та лікарі ознайомилися з оновленими рекомендаціями діагностики і лікування поширених ревматологічних захворювань, новими напрямками у веденні пацієнтів із коморбідною патологією, брали участь у науково-практичних симпозиумах, обговорювали рідкісні захворювання кістково-м'язової системи, стратегічні напрями менеджменту клінічних ревматологічних випадків в умовах воєнного стану. Однією із найцікавіших стала доповідь доктора медичних наук, професора Тетяни Володимирівни Таласової, присвячена питанням особливостей перебігу атеросклерозу при системних ревматичних захворюваннях.



Т.В. Таласова

За даними численних досліджень, системні ревматичні захворювання значно підвищують ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань. Зокрема, ревматоїдний артрит (РА) супроводжується на 50% вищим ризиком кардіоваскулярної смерті, на 68% – розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та на 41% – інсульту. Псоріатичний артрит (ПСА) асоціюється з підвищенням ризику розвитку великих кардіоваскулярних подій на 24%, ГІМ – на 41%. Системний червоний вовчак (СЧВ) пов'язаний із у 2-3 рази вищим ризиком кардіоваскулярних захворювань (Balloca et al., Eur J Prev Cardiol, 2015; Schieir et al., Ann Rheum Dis, 2017). Розповсюдженість ішемічної хвороби серця (ІХС) в осіб із ревматичними захворюваннями є на 40% вищою, ніж у загальній популяції.

Патогенетичні механізми розвитку серцево-судинних захворювань при ревматичних хворобах передбачають активацію як локального, так і системного запального процесу, при цьому збільшується продукція прозапальних цитокінів, як-от фактора некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), інтерлейкіну-6 (IL-6), антитіл, імунних комплексів, а також активується система комплементу (СК). Усе це зумовлює утворення комплексу мембранної атаки (КМА). Прозапальні цитокіни, активні форми кисню і СК, зокрема КМА, уражають ендотеліоцити (ЕЦ) та спричиняють розвиток ендотеліальної дисфункції. Саме цей механізм є початком формування атеросклеротичної бляшки. ЕЦ зі зниженою функціональною активністю стають проникними для прозапальних клітин крові, зокрема моноцитів. У субендотелії ініціюється локальне запалення: моноцити під дією прозапальних цитокінів перетворюються на макрофаги. В разі активації системного запалення й оксидативного стресу відбувається окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) як у системному кровотоці, так і в субендотелії. Ці макрофаги, поглинаючи окислені ЛПНЩ, перетворюються на пінисті клітини, що являють собою основу для формування атеросклеротичної бляшки.

Багато дискусій та досліджень було присвячено ролі β -лімфоцитів у розвитку і прогресуванні атеросклерозу. Частка дослідників вважала, що β -лімфоцити продукують антитіла, які стимулюють розвиток атеросклерозу, тобто є атерогенними. Інші стверджували, що β -лімфоцити утворюють проатерогенні антитіла. Останніми роками науковці виявили, що популяція β -лімфоцитів є досить неомогенною, тобто вона складається із двох субпопуляцій – β 1 та β 2, які виконують абсолютно різні функції щодо патогенезу атеросклерозу. Субпопуляція β 1 є атеропротекторною, тобто захищає організм від розвитку атеросклерозу. Натомість β 2 – атерогенна фракція, котра активно сприяє утворенню бляшок у субендотелії. β 1-Лімфоцити продукують природні антитіла (здебільшого – IgM). У кровотоці практично здорової людини їх може бути $\approx$ 95-98%. β 2-Лімфоцити в організмі становлять дуже малий відсоток і в умовах системного запалення розпочинають продукувати IgG, які є проатерогенними.

Дослідження доводять, що β 1-лімфоцити продукують антитіла до фосфатидилхоліну (МДА-ЛПНЩ), модифіковані за допомогою малонового диальдегіду ЛПНЩ, фосфорилхоліну і кардіоліпіну. Саме завдяки антитілам до МДА-ЛПНЩ β 1-лімфоцити індукують утворення імунних комплексів, які згодом розпізнаються і поглинаються макрофагами як у кровотоці, так і в судинній стінці, а також видаляються за допомогою ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) з атеросклеротичної бляшки. Отже, β 1-лімфоцити виконують свою основну антиатерогенну функцію, а низький титр IgM – фактор ризику при СЧВ, розвитку кардіоваскулярних захворювань, ішемічного інсульту, ГІМ. У разі РА низький уміст IgM прискорює прогресування атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях (Ajeganova... Frostegard, Rheumatology, 2011).

Відомо, що субпопуляція β 2-лімфоцитів продукує антитіла до ЕЦ та аполіпротеїну А1 (Аро-А1), які спричиняють ураження ендотелію (Front. Immunol., 27 April 2018). Аро-А1 є основною частиною ЛПВЩ і має виражені антиатерогенні властивості. ЛПВЩ чинять вазодилатувальну (стимулюють продукцію NO, ЕЦ), цитопротекторну дію (попереджають апоптоз ЕЦ), антитромбогенний ефект (запобігають активації тромбоцитів), а також характеризуються протизапальною, антиоксидантною дією (зв'язування ліпополісахаридів, цитокінів і видалення їх у складі жовчі; зниження продукції хемокінів, адгезивних молекул, активації моноцитів, лімфоцитів, окислення ЛПНЩ), впливають на метаболізм глюкози (підвищують чутливість до інсуліну, стимулюють продукцію інсуліну). Але однією з основних функцій ЛПВЩ є зворотний відтік холестерину із клітин. Білок Аро-А1 активує спеціальний касетний транспортер (ABCA1) на поверхні макрофагів, через які й відбувається відтік жовчі від атеросклеротичної бляшки в судинній стінці до ЛПВЩ. Згодом ЛПВЩ захоплює печінка, вони виводяться в складі жовчі з організму. З огляду на те що в умовах системного запалення β 2-лімфоцити розпочинають продукувати проти Аро-А1 антитіла, ЛПВЩ перестають виконувати свою антиатерогенну функцію, що сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок. Ось чому наявність IgG до Аро-А1 у хворих на РА в $>4,2$ рази збільшує ризик кардіоваскулярних подій і є їхнім достовірним предиктором. Також ці антитіла асоціюються з високим рівнем у плазмі IL-8, oxLDL, MMP9, стимулюючи продукування IL-8 та MMP9 макрофагами *in vitro*.

За результатами досліджень відділу клінічної фармакології та генетики ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», що проводилися із залученням 134 пацієнтів із РА, було виявлено, що в осіб зі зростанням активності системного запального процесу зменшується кількість β 1-лімфоцитів і значно зростає титр β 2-лімфоцитів, при цьому зменшується кількість ЛПВЩ і білка Аро-А1, тобто функція ЛПВЩ блокується зворотним відтоком холестерину від атеросклеротичної бляшки.

У хворих на РА суттєво змінюється характер перебігу ІХС унаслідок того, що тривалий час він є безсимптомним; у $>50\%$ випадків ГКС – перший прояв ІХС, що значно ускладнює своєчасну діагностику та початок лікування. Це поєднується з відсутністю або незначною вираженістю традиційних факторів ризику, насамперед гіперхолестеринемії. І дійсно, в дослідженнях інституту продемонстровано, що в пацієнтів із найбільшою активністю і тривалістю системного запального процесу рівень холестерину зменшується до нормальних значень. Водночас зростає уміст білка Аро-В, що свідчить про наявність у таких пацієнтів проатерогенних модифікованих ліпопротеїнів. Такі зміни обміну ліпідів у крові отримали назву ліпідного парадоксу в хворих із РА. На початкових етапах уміст холестерину в таких пацієнтів дещо зростає, але при високій інтенсивності запального процесу він різко знижується. Також знижується концентрація ЛПНЩ, але зростає рівень окислених ліпопротеїнів. За підвищення рівня С-реактивного протеїну знижується концентрація загального холестерину. Цей процес відбувається внаслідок того, що прозапальні цитокіни, значно підвищені в разі РА, є природними стимуляторами продукції печінкою ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), з яких утворюються ЛПНЩ. У результаті такого складного процесу за участю активних форм кисню і прозапальних цитокінів спрацьовує захисна реакція – зростає рівень холестерину. При виснаженні такої взаємодії унаслідок надмірної та/або тривалої активації системного і локального запалення рівень холестерину зменшується й утворюються високоатерогенні ЛПНЩ. Цей каскад реакцій призводить до утворення атеросклеротичної бляшки, хоча рівень холестерину при цьому буде низьким (Raadsen R., Van Boheemen L., Nurmohamed M., BMJ, 2022).

Дані ще одного дослідження доводять негативну кореляцію між умістом у сироватці крові та синовіальній рідині Аро-А1 ($r=0,48$; $p=0,002$) й IL-1 β ($r=0,42$; $p=0,016$). За РА рівні Аро-А1 і холестерину знижуються в плазмі та збільшуються в синовіальній порожнині, припускаючи в такий спосіб інфільтрацію частинок ЛПВЩ у запаленому суглобі з пригніченням місцевої продукції прозапальних цитокінів. З іншого боку, секвестрація Аро-А1 в запаленій тканині може частково пояснити зниження циркулювального вмісту ЛПВЩ і підвищення серцево-судинного ризику в пацієнтів із РА та ПСА.

Наприкінці своєї доповіді професор наголосила на тому, що характер проатерогенних механізмів в умовах системного запалення визначається не лише його інтенсивністю, а й тривалістю, що неодноразово спостерігалось в хворих на системні ревматичні захворювання. В умовах запалення високої градації характер проатерогенної відповіді суттєво змінюється, що є наслідком спустошення захисних механізмів, спрямованих на активацію синтезу в печінці ЛПДНЩ та утворення дрібних щільних ЛПНЩ. Цікаво, що при РА спостерігається суттєве зростання проатерогенного потенціалу крові. Це сприяє прискореному прогресуванню атеросклерозу навіть на тлі пригнічення його традиційних факторів, а також зумовлює необхідність виявлення показників, які набувають провідної значимості в умовах запалення, для визначення наявності й інтенсивності атеросклеротичного процесу, його прогнозу, тактики фармакологічних втручань.

Підготувала Христина Воськало

Ефективність бісопрололу порівняно з іншими β -блокаторами та іншими класами антигіпертензивних препаратів: когортне дослідження в Clinical Practice Research Datalink

Традиційна схема лікування артеріальної гіпертензії складається з п'яти основних класів препаратів: β -блокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) і діуретиків [1]. Сучасні настанови відрізняються стосовно рекомендацій щодо використання β -блокаторів у пацієнтів із гіпертензією. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства гіпертензії (ESH) пропонують застосовувати β -блокатори на будь-якому етапі лікування при показаннях для їх використання, наприклад серцева недостатність, стенокардія, постінфарктний стан, миготлива аритмія, наявність або планування вагітності [1]. Однак деякі національні рекомендації [2] не рекомендують використовувати β -блокатори як препарати першого ряду при гіпертензії.

Артеріальний тиск (АТ) є значущим і добре оціненим клінічним показником для порівняння класів антигіпертензивних засобів через його кореляцію із серцево-судинними подіями, як-от серцева недостатність, інсульт, інфаркт міокарда та раптова смерть [1]. У ході метааналізу 354 рандомізованих клінічних досліджень отримано дані про подібні середні значення зниження АТ, скориговані за плацебо, в разі призначення п'яти основних класів антигіпертензивних засобів [3]. Окрім того, в ході нещодавнього неінтервенційного дослідження, проведеного у США, стало відомо, що β -блокатори забезпечують зрівняне зниження АТ порівняно з іншими антигіпертензивними класами [4]. Однак обмеженням цього дослідження було те, що зміни АТ оцінювали лише як різницю між двома вимірюваннями: перед початком лікування та під час останнього запису АТ із періодом спостереження від 1 тиж до 1 року, що закінчувався в найбільш ранній термін перед зміною терапії [4].

Іншим обмеженням вищезазначених досліджень є оцінка різних типів β -блокаторів як однієї категорії [5], а це означає, що ефективність окремих β -блокаторів недостатньо вивчена. β -Блокатори – гетерогенний клас із різними механізмами дії, включаючи антагоністи β -адренергічних рецепторів 1, 2 і 3 (β_1 , β_2 і β_3). β -Блокатори I покоління є неселективними та блокують як β_1 , так і β_2 -рецептори. β -Блокатори II та III поколінь є селективними до β_1 -рецепторів, які активуються під час серцевого скорочення. β -Блокатори III покоління мають додаткову вазодилаторну дію, блокуючи α_1 -адренорецептори та активуючи β_3 -адренорецептори [6]. Бісопролол – β -блокатор II покоління з високою селективністю до β_1 -рецепторів [7, 8]. Оскільки різноманітні β -блокатори мають різні механізми дії, необхідні додаткові дослідження, щоб оцінити можливі відмінності в ефективності та безпеці між бісопрололом й іншими підтипами β -блокаторів.

Основною метою цього дослідження було порівняння середньої варіації систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у пацієнтів із нещодавно діагностованою гіпертензією, які розпочали лікування бісопрололом, порівняно з іншими β -блокаторами або антигіпертензивними засобами різних класів. Вторинні цілі – порівняння часу досягнення контрольованого АТ і ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу, дисліпідемії, ожиріння та еректильної дисфункції.

Матеріали та методи

Було реалізовано новий когортний дизайн з активним компаратором – це

неінтервенційне дослідження, засноване на даних, які регулярно отримували з UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) – бази даних первинної медичної допомоги, що збирає анонімні електронні медичні записи пацієнтів від лікарів загальної практики та охоплює >50 млн пацієнтів у Великобританії.

Базовий рівень і період спостереження

Учасники дослідження – всі пацієнти (віком ≥ 18 років) з бази даних CPRD, які нещодавно розпочали монотерапію антигіпертензивним препаратом (01.01.2000 – 31.12.2017 рр.). Дата першого призначення антигіпертензивного препарату визначалася як індексна. Що стосується індексної дати, то всі пацієнти не мали даних про призначення будь-яких антигіпертензивних препаратів у попередньому році; гіпертонічна хвороба в них уперше була діагностована протягом попередніх 6 міс.

Протягом базового періоду, визначеного як рік до індексної дати (включно), для коригування показника схильності до ризику оцінювали прийом інших лікарських засобів, що не стосувалися лікування підвищеного АТ, та супутні захворювання. За пацієнтами спостерігали з індексної дати + 1 день до першої появи будь-якої з таких подій: додавання іншого антигіпертензивного препарату до основного лікування, припинення основного лікування, смерть пацієнта, дата виписки або закінчення періоду дослідження (31.12.2018 р.).

Пацієнти були розподілені до однієї з п'яти когорт лікування на основі антигіпертензивної монотерапії, розпочатої в індексну дату: бісопролол, інші β -блокатори, ІАПФ/БРА, БКК або діуретики. Когорта бісопрололу складалася виключно з пацієнтів, які отримували бісопролол (Конкор) як монотерапію. Когорта інших β -блокаторів передбачала будь-яку іншу монотерапію β -блокаторами: ацебутолол, атенолол, бетаксолол, картеолол, карведилол, целіпролол, лабетолол, метопролол, надолол, небіволол, окспренолол, піндолол, пропранолол або тимолол.

Загалом 267 352 пацієнти відповідали критеріям. До встановлення відповідності хворі в когортах БКК і діуретиків були найстаршими (середній вік складав 64 роки), а в когортах ІАПФ/БРА – наймолодшими (середній вік становив 53 роки). Більша частка пацієнтів у когорті бісопрололу мала стенокардію (3,9 проти 0,2-1,6% в інших когортах) та аритмію (7,9 проти 0,4-0,9%), тоді як більша частка хворих у когортах ІАПФ/БРА – ЦД 2 типу (10,9 проти 1,5-2,8%). Окрім того, більша частка

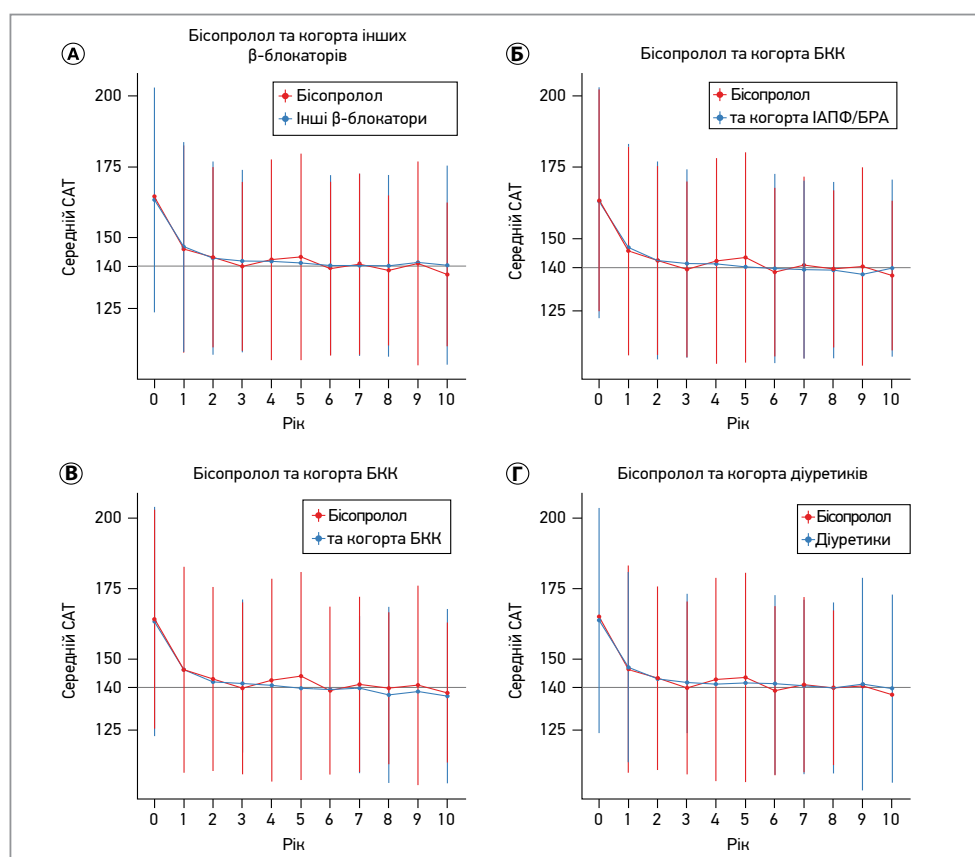


Рис. 1. Середні траєкторії САТ протягом періоду спостереження (у роках)

Примітки: вертикальні лінії демонструють 95% довірчий інтервал (ДІ); А – середні траєкторії САТ у когорті бісопрололу проти інших β -блокаторів протягом періоду спостереження; Б – середні траєкторії САТ у когорті бісопрололу проти ІАПФ/БРА протягом періоду спостереження; В – середні траєкторії САТ у когорті бісопрололу проти БКК протягом періоду спостереження; Г – середні траєкторії САТ у когорті бісопрололу проти діуретиків протягом періоду спостереження.

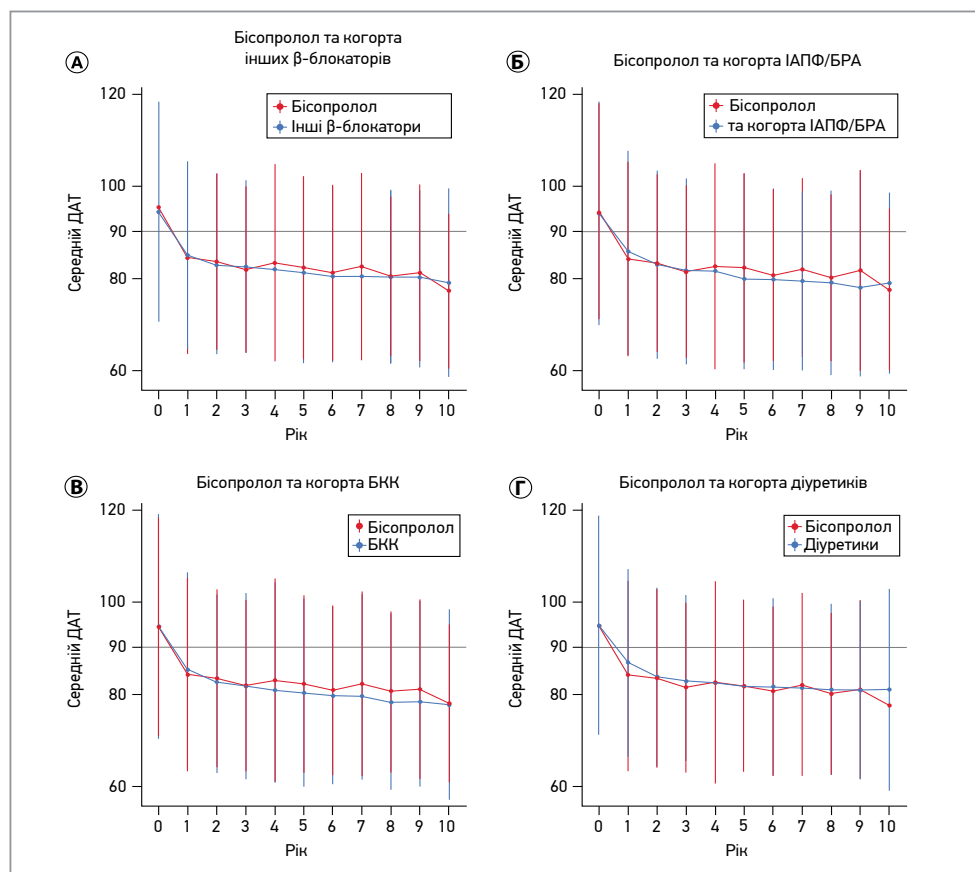


Рис. 2. Середні траєкторії ДАТ протягом періоду спостереження (у роках)

Примітки: вертикальні лінії демонструють 95% ДІ; А – середні траєкторії ДАТ у когорті бісопрололу проти інших β -блокаторів протягом періоду спостереження; Б – середні траєкторії ДАТ у когорті бісопрололу проти ІАПФ/БРА протягом періоду спостереження; В – середні траєкторії ДАТ у когорті бісопрололу проти БКК протягом періоду спостереження; Г – середні траєкторії ДАТ у когорті бісопрололу проти діуретиків протягом періоду спостереження.

пацієнтів у когорті бісопрололу отримувала антитромбоцитарні препарати (22,6 проти 9,2-10,6%). Тривалість подальшого спостереження була різною в різних когортах і коливалася від середньої (4,6 міс) для когорти діуретиків до 14,7 міс для когорти ІАПФ/БРА.

Результати

Первинним результатом цього дослідження було визначення середньої варіації САТ і ДАТ у когортах протягом періоду спостереження; вторинні результати – контрольований стан АТ (САТ <140 мм рт. ст. або ДАТ <90 мм рт. ст.) і неконтрольований стан АТ протягом періоду спостереження, маніфестація ЦД 2 типу, розвиток дисліпідемії, еректильної дисфункції або ожиріння.

Артеріальний тиск

Після зіставлення між когортами середній початковий САТ варіював від 160 до 163 мм рт. ст., тоді як середній вихідний ДАТ – від 94 до 96 мм рт. ст. Протягом періоду спостереження всі когорти показали однакові траєкторії зниження середнього САТ (рис. 1) і ДАТ (рис. 2).

Різниця в середній варіації САТ і ДАТ між бісопрололом та відповідними когортами протягом цього часу не перевищувала 3 мм рт. ст. (табл.). Вона була значущою лише порівняно з діуретиками; суттєвих відмінностей у часі, необхідному для переходу від неконтрольованого до контрольованого АТ, майже в усіх когортах не спостерігалось, однак у когорті діуретиків відзначався дещо нижчий рівень досягнення контрольованого АТ порівняно з когортою бісопрололу.

Аналіз показав, що в реальних умовах не виявлено відмінностей між монотерапією бісопрололом та іншими терапевтичними класами в контролі гіпертензії протягом середнього періоду спостереження, що охоплював від 4,6 до 14,7 міс. Отже, під час кожного прямого порівняння не було виявлено різниці в часі, необхідному для досягнення контролю АТ.

Результати щодо безпеки

ЦД 2 типу. Жодної різниці в ризику розвитку ЦД 2 типу не спостерігалось в більшості когорт, за винятком нижчого ризику в когорті бісопрололу порівняно з когортою ІАПФ/БРА. Цей висновок слід інтерпретувати з обережністю, оскільки пацієнтам із ЦД 2 типу частіше призначають ІАПФ/БРА [1]; в цьому дослідженні частка хворих із переддіабетом виявилася найвищою в когорті ІАПФ/БРА.

Дисліпідемія. Різниця в ризику дисліпідемії між бісопрололом та когортою інших β-блокаторів не спостерігалось.

Ожиріння. Це дослідження не показало жодної різниці в ризику розвитку ожиріння (визначається як індекс маси тіла ≥30 кг/м²) між пацієнтами з артеріальною гіпертензією, які отримували бісопролол, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Низька активність симпатичної нервової системи вважається фактором ризику збільшення маси тіла та розвитку ожиріння. Метаболічні та симпатичні сигнали передаються через β₂-адренорецептори в жировій тканині [35]. Оскільки бісопролол є високоселективним щодо β₁-рецепторів [7, 8], очікується, що він не впливатиме на адипоцити чи іншим чином не перешкоджатиме регуляції маси тіла.

Еректильна дисфункція. У цьому дослідженні не спостерігалось різниці в ризику еректильної дисфункції між когортами.

Таблиця. Поздовжня змішана модель узгоджених і скоригованих коефіцієнтів для САТ та ДАТ й інтенсивність переходу моделі з кількома станами між контрольованим і неконтрольованим станами			
Препарати	Поздовжня змішана модель і скоригований коефіцієнт схильності (Ді 98,75%)		Модель з кількома станами відносного ризику (ВР), скоригованого з коефіцієнтом схильності (Ді 98,75%)
	САТ	ДАТ	Неконтрольований АТ до контрольованого
Бісопролол та інші β-блокатори	1,20 мм рт. ст. (-0,01, 2,40)	0,46 мм рт. ст. (-0,18, 1,11)	0,97 (0,89, 1,05)
Бісопролол та ІАПФ/БРА	0,20 мм рт. ст. (-0,86, 1,25)	0,91 мм рт. ст. (0,27, 1,55)	1,05 (0,98, 1,13)
Бісопролол та БКК	-0,85 мм рт. ст. (-1,83, 0,13)	0,59 мм рт. ст. (-0,04, 1,22)	0,94 (0,87, 1,01)
Бісопролол та діуретики	1,58 мм рт. ст. (0,54, 2,62)	2,97 мм рт. ст. (2,32, 3,61)	0,92 (0,85, 0,99)

Примітка: скоригований коефіцієнт САТ бісопрололу порівняно з іншими β-адреноблокаторами, що дорівнює 1,20 мм рт. ст., свідчить про те, що в пацієнтів, які отримували інші β-адреноблокатори, САТ у середньому був на 1,20 мм рт. ст. вищим, ніж у хворих, котрі отримували бісопролол протягом періоду спостереження.

Висновки

В ході цього дослідження підтверджено можливість широкого застосування Конкору в пацієнтів із гіпертензією. Була встановлена відсутність різниці в строках зниження АТ між основними класами антигіпертензивних засобів. Відмінності в середній варіації САТ і ДАТ становили ≤3 мм рт. ст. між бісопрололом порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. Що стосується безпеки, то не спостерігалось відмінностей між бісопрололом та іншими класами антигіпертензивних засобів щодо ризику ЦД 2 типу, ожиріння та еректильної дисфункції, був помічений підвищений ризик розвитку дисліпідемії лише порівняно з діуретиками.

За матеріалами: Foch C., Allignol A., Hohenberger T. et al. Effectiveness of bisoprolol versus other β-blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. J. Comp. Eff. Res. (2022) 11(6): 423-436.

Підготувала Юлія Котикевич

UA-CONC-PUB-012023-095



КОНКОР® КОНКОР® КОНКОР®

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!

УНІВЕРСАЛЬНИЙ* КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ В-БЛОКАТОР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН¹⁻⁶

Конкор® 10 мг

БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТ

1 таблетка містить бісопрололу фумарату 10 мг. Таблетки, які приймають перед застосуванням для контролювання артеріального тиску. Застосовувати слід згідно з інструкцією. Застосовувати слід згідно з інструкцією. Застосовувати слід згідно з інструкцією.

30 таблеток

Конкор® 5 мг

БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТ

1 таблетка містить бісопрололу фумарату 5 мг. Таблетки, які приймають перед застосуванням для контролювання артеріального тиску. Застосовувати слід згідно з інструкцією. Застосовувати слід згідно з інструкцією. Застосовувати слід згідно з інструкцією.

30 таблеток

Конкор® 2,5 мг

БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТ

1 таблетка містить бісопрололу фумарату 2,5 мг. Таблетки, які приймають перед застосуванням для контролювання артеріального тиску. Застосовувати слід згідно з інструкцією. Застосовувати слід згідно з інструкцією. Застосовувати слід згідно з інструкцією.

30 таблеток

acino

*Конкор має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги^{1,4}. АГ – артеріальна гіпертензія, ХКС – хронічний коронарний синдром, ХСН – хронічна серцева недостатність.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® 10 та Конкор® 5 та Конкор® 2,5 мг. 2. Foch C, et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with hypertension: a real-world evidence study. Pharmacotherapy 2020; 40(10): 106-113. 3. The Concor® (bisoprolol) Versus Study (CONCOR-2) is a randomized trial comparing bisoprolol and atenolol. The CONCOR-2 investigators. J Am Coll Cardiol. 1998; 32(18):1331-8. 4. Results of antihypertensive drug treatment: initial data from a randomized, controlled, placebo-controlled, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENES Study). Am J Hypertens. 2007; 14(3):273-8. 5. Information for medical professionals. 6. Bisoprolol. 7. Bisoprolol. 8. Bisoprolol. 9. Bisoprolol. 10. Bisoprolol. 11. Bisoprolol. 12. Bisoprolol. 13. Bisoprolol. 14. Bisoprolol. 15. Bisoprolol. 16. Bisoprolol. 17. Bisoprolol. 18. Bisoprolol. 19. Bisoprolol. 20. Bisoprolol. 21. Bisoprolol. 22. Bisoprolol. 23. Bisoprolol. 24. Bisoprolol. 25. Bisoprolol. 26. Bisoprolol. 27. Bisoprolol. 28. Bisoprolol. 29. Bisoprolol. 30. Bisoprolol. 31. Bisoprolol. 32. Bisoprolol. 33. Bisoprolol. 34. Bisoprolol. 35. Bisoprolol. 36. Bisoprolol. 37. Bisoprolol. 38. Bisoprolol. 39. Bisoprolol. 40. Bisoprolol. 41. Bisoprolol. 42. Bisoprolol. 43. Bisoprolol. 44. Bisoprolol. 45. Bisoprolol. 46. Bisoprolol. 47. Bisoprolol. 48. Bisoprolol. 49. Bisoprolol. 50. Bisoprolol. 51. Bisoprolol. 52. Bisoprolol. 53. Bisoprolol. 54. Bisoprolol. 55. Bisoprolol. 56. Bisoprolol. 57. Bisoprolol. 58. Bisoprolol. 59. Bisoprolol. 60. Bisoprolol. 61. Bisoprolol. 62. Bisoprolol. 63. Bisoprolol. 64. Bisoprolol. 65. Bisoprolol. 66. Bisoprolol. 67. Bisoprolol. 68. Bisoprolol. 69. Bisoprolol. 70. Bisoprolol. 71. Bisoprolol. 72. Bisoprolol. 73. Bisoprolol. 74. Bisoprolol. 75. Bisoprolol. 76. Bisoprolol. 77. Bisoprolol. 78. Bisoprolol. 79. Bisoprolol. 80. Bisoprolol. 81. Bisoprolol. 82. Bisoprolol. 83. Bisoprolol. 84. Bisoprolol. 85. Bisoprolol. 86. Bisoprolol. 87. Bisoprolol. 88. Bisoprolol. 89. Bisoprolol. 90. Bisoprolol. 91. Bisoprolol. 92. Bisoprolol. 93. Bisoprolol. 94. Bisoprolol. 95. Bisoprolol. 96. Bisoprolol. 97. Bisoprolol. 98. Bisoprolol. 99. Bisoprolol. 100. Bisoprolol. 101. Bisoprolol. 102. Bisoprolol. 103. Bisoprolol. 104. Bisoprolol. 105. Bisoprolol. 106. Bisoprolol. 107. Bisoprolol. 108. Bisoprolol. 109. Bisoprolol. 110. Bisoprolol. 111. Bisoprolol. 112. Bisoprolol. 113. Bisoprolol. 114. Bisoprolol. 115. Bisoprolol. 116. Bisoprolol. 117. Bisoprolol. 118. Bisoprolol. 119. Bisoprolol. 120. Bisoprolol. 121. Bisoprolol. 122. Bisoprolol. 123. Bisoprolol. 124. Bisoprolol. 125. Bisoprolol. 126. Bisoprolol. 127. Bisoprolol. 128. Bisoprolol. 129. Bisoprolol. 130. Bisoprolol. 131. Bisoprolol. 132. Bisoprolol. 133. Bisoprolol. 134. Bisoprolol. 135. Bisoprolol. 136. Bisoprolol. 137. Bisoprolol. 138. Bisoprolol. 139. Bisoprolol. 140. Bisoprolol. 141. Bisoprolol. 142. Bisoprolol. 143. Bisoprolol. 144. Bisoprolol. 145. Bisoprolol. 146. Bisoprolol. 147. Bisoprolol. 148. Bisoprolol. 149. Bisoprolol. 150. Bisoprolol. 151. Bisoprolol. 152. Bisoprolol. 153. Bisoprolol. 154. Bisoprolol. 155. Bisoprolol. 156. Bisoprolol. 157. Bisoprolol. 158. Bisoprolol. 159. Bisoprolol. 160. Bisoprolol. 161. Bisoprolol. 162. Bisoprolol. 163. Bisoprolol. 164. Bisoprolol. 165. Bisoprolol. 166. Bisoprolol. 167. Bisoprolol. 168. Bisoprolol. 169. Bisoprolol. 170. Bisoprolol. 171. Bisoprolol. 172. Bisoprolol. 173. Bisoprolol. 174. Bisoprolol. 175. Bisoprolol. 176. Bisoprolol. 177. Bisoprolol. 178. Bisoprolol. 179. Bisoprolol. 180. Bisoprolol. 181. Bisoprolol. 182. Bisoprolol. 183. Bisoprolol. 184. Bisoprolol. 185. Bisoprolol. 186. Bisoprolol. 187. Bisoprolol. 188. Bisoprolol. 189. Bisoprolol. 190. Bisoprolol. 191. Bisoprolol. 192. Bisoprolol. 193. Bisoprolol. 194. Bisoprolol. 195. Bisoprolol. 196. Bisoprolol. 197. Bisoprolol. 198. Bisoprolol. 199. Bisoprolol. 200. Bisoprolol. 201. Bisoprolol. 202. Bisoprolol. 203. Bisoprolol. 204. Bisoprolol. 205. Bisoprolol. 206. Bisoprolol. 207. Bisoprolol. 208. Bisoprolol. 209. Bisoprolol. 210. Bisoprolol. 211. Bisoprolol. 212. Bisoprolol. 213. Bisoprolol. 214. Bisoprolol. 215. Bisoprolol. 216. Bisoprolol. 217. Bisoprolol. 218. Bisoprolol. 219. Bisoprolol. 220. Bisoprolol. 221. Bisoprolol. 222. Bisoprolol. 223. Bisoprolol. 224. Bisoprolol. 225. Bisoprolol. 226. Bisoprolol. 227. Bisoprolol. 228. Bisoprolol. 229. Bisoprolol. 230. Bisoprolol. 231. Bisoprolol. 232. Bisoprolol. 233. Bisoprolol. 234. Bisoprolol. 235. Bisoprolol. 236. Bisoprolol. 237. Bisoprolol. 238. Bisoprolol. 239. Bisoprolol. 240. Bisoprolol. 241. Bisoprolol. 242. Bisoprolol. 243. Bisoprolol. 244. Bisoprolol. 245. Bisoprolol. 246. Bisoprolol. 247. Bisoprolol. 248. Bisoprolol. 249. Bisoprolol. 250. Bisoprolol. 251. Bisoprolol. 252. Bisoprolol. 253. Bisoprolol. 254. Bisoprolol. 255. Bisoprolol. 256. Bisoprolol. 257. Bisoprolol. 258. Bisoprolol. 259. Bisoprolol. 260. Bisoprolol. 261. Bisoprolol. 262. Bisoprolol. 263. Bisoprolol. 264. Bisoprolol. 265. Bisoprolol. 266. Bisoprolol. 267. Bisoprolol. 268. Bisoprolol. 269. Bisoprolol. 270. Bisoprolol. 271. Bisoprolol. 272. Bisoprolol. 273. Bisoprolol. 274. Bisoprolol. 275. Bisoprolol. 276. Bisoprolol. 277. Bisoprolol. 278. Bisoprolol. 279. Bisoprolol. 280. Bisoprolol. 281. Bisoprolol. 282. Bisoprolol. 283. Bisoprolol. 284. Bisoprolol. 285. Bisoprolol. 286. Bisoprolol. 287. Bisoprolol. 288. Bisoprolol. 289. Bisoprolol. 290. Bisoprolol. 291. Bisoprolol. 292. Bisoprolol. 293. Bisoprolol. 294. Bisoprolol. 295. Bisoprolol. 296. Bisoprolol. 297. Bisoprolol. 298. Bisoprolol. 299. Bisoprolol. 300. Bisoprolol. 301. Bisoprolol. 302. Bisoprolol. 303. Bisoprolol. 304. Bisoprolol. 305. Bisoprolol. 306. Bisoprolol. 307. Bisoprolol. 308. Bisoprolol. 309. Bisoprolol. 310. Bisoprolol. 311. Bisoprolol. 312. Bisoprolol. 313. Bisoprolol. 314. Bisoprolol. 315. Bisoprolol. 316. Bisoprolol. 317. Bisoprolol. 318. Bisoprolol. 319. Bisoprolol. 320. Bisoprolol. 321. Bisoprolol. 322. Bisoprolol. 323. Bisoprolol. 324. Bisoprolol. 325. Bisoprolol. 326. Bisoprolol. 327. Bisoprolol. 328. Bisoprolol. 329. Bisoprolol. 330. Bisoprolol. 331. Bisoprolol. 332. Bisoprolol. 333. Bisoprolol. 334. Bisoprolol. 335. Bisoprolol. 336. Bisoprolol. 337. Bisoprolol. 338. Bisoprolol. 339. Bisoprolol. 340. Bisoprolol. 341. Bisoprolol. 342. Bisoprolol. 343. Bisoprolol. 344. Bisoprolol. 345. Bisoprolol. 346. Bisoprolol. 347. Bisoprolol. 348. Bisoprolol. 349. Bisoprolol. 350. Bisoprolol. 351. Bisoprolol. 352. Bisoprolol. 353. Bisoprolol. 354. Bisoprolol. 355. Bisoprolol. 356. Bisoprolol. 357. Bisoprolol. 358. Bisoprolol. 359. Bisoprolol. 360. Bisoprolol. 361. Bisoprolol. 362. Bisoprolol. 363. Bisoprolol. 364. Bisoprolol. 365. Bisoprolol. 366. Bisoprolol. 367. Bisoprolol. 368. Bisoprolol. 369. Bisoprolol. 370. Bisoprolol. 371. Bisoprolol. 372. Bisoprolol. 373. Bisoprolol. 374. Bisoprolol. 375. Bisoprolol. 376. Bisoprolol. 377. Bisoprolol. 378. Bisoprolol. 379. Bisoprolol. 380. Bisoprolol. 381. Bisoprolol. 382. Bisoprolol. 383. Bisoprolol. 384. Bisoprolol. 385. Bisoprolol. 386. Bisoprolol. 387. Bisoprolol. 388. Bisoprolol. 389. Bisoprolol. 390. Bisoprolol. 391. Bisoprolol. 392. Bisoprolol. 393. Bisoprolol. 394. Bisoprolol. 395. Bisoprolol. 396. Bisoprolol. 397. Bisoprolol. 398. Bisoprolol. 399. Bisoprolol. 400. Bisoprolol. 401. Bisoprolol. 402. Bisoprolol. 403. Bisoprolol. 404. Bisoprolol. 405. Bisoprolol. 406. Bisoprolol. 407. Bisoprolol. 408. Bisoprolol. 409. Bisoprolol. 410. Bisoprolol. 411. Bisoprolol. 412. Bisoprolol. 413. Bisoprolol. 414. Bisoprolol. 415. Bisoprolol. 416. Bisoprolol. 417. Bisoprolol. 418. Bisoprolol. 419. Bisoprolol. 420. Bisoprolol. 421. Bisoprolol. 422. Bisoprolol. 423. Bisoprolol. 424. Bisoprolol. 425. Bisoprolol. 426. Bisoprolol. 427. Bisoprolol. 428. Bisoprolol. 429. Bisoprolol. 430. Bisoprolol. 431. Bisoprolol. 432. Bisoprolol. 433. Bisoprolol. 434. Bisoprolol. 435. Bisoprolol. 436. Bisoprolol. 437. Bisoprolol. 438. Bisoprolol. 439. Bisoprolol. 440. Bisoprolol. 441. Bisoprolol. 442. Bisoprolol. 443. Bisoprolol. 444. Bisoprolol. 445. Bisoprolol. 446. Bisoprolol. 447. Bisoprolol. 448. Bisoprolol. 449. Bisoprolol. 450. Bisoprolol. 451. Bisoprolol. 452. Bisoprolol. 453. Bisoprolol. 454. Bisoprolol. 455. Bisoprolol. 456. Bisoprolol. 457. Bisoprolol. 458. Bisoprolol. 459. Bisoprolol. 460. Bisoprolol. 461. Bisoprolol. 462. Bisoprolol. 463. Bisoprolol. 464. Bisoprolol. 465. Bisoprolol. 466. Bisoprolol. 467. Bisoprolol. 468. Bisoprolol. 469. Bisoprolol. 470. Bisoprolol. 471. Bisoprolol. 472. Bisoprolol. 473. Bisoprolol. 474. Bisoprolol. 475. Bisoprolol. 476. Bisoprolol. 477. Bisoprolol. 478. Bisoprolol. 479. Bisoprolol. 480. Bisoprolol. 481. Bisoprolol. 482. Bisoprolol. 483. Bisoprolol. 484. Bisoprolol. 485. Bisoprolol. 486. Bisoprolol. 487. Bisoprolol. 488. Bisoprolol. 489. Bisoprolol. 490. Bisoprolol. 491. Bisoprolol. 492. Bisoprolol. 493. Bisoprolol. 494. Bisoprolol. 495. Bisoprolol. 496. Bisoprolol. 497. Bisoprolol. 498. Bisoprolol. 499. Bisoprolol. 500. Bisoprolol. 501. Bisoprolol. 502. Bisoprolol. 503. Bisoprolol. 504. Bisoprolol. 505. Bisoprolol. 506. Bisoprolol. 507. Bisoprolol. 508. Bisoprolol. 509. Bisoprolol. 510. Bisoprolol. 511. Bisoprolol. 512. Bisoprolol. 513. Bisoprolol. 514. Bisoprolol. 515. Bisoprolol. 516. Bisoprolol. 517. Bisoprolol. 518. Bisoprolol. 519. Bisoprolol. 520. Bisoprolol. 521. Bisoprolol. 522. Bisoprolol. 523. Bisoprolol. 524. Bisoprolol. 525. Bisoprolol. 526. Bisoprolol. 527. Bisoprolol. 528. Bisoprolol. 529. Bisoprolol. 530. Bisoprolol. 531. Bisoprolol. 532. Bisoprolol. 533. Bisoprolol. 534. Bisoprolol. 535. Bisoprolol. 536. Bisoprolol. 537. Bisoprolol. 538. Bisoprolol. 539. Bisoprolol. 540. Bisoprolol. 541. Bisoprolol. 542. Bisoprolol. 543. Bisoprolol. 544. Bisoprolol. 545. Bisoprolol. 546. Bisoprolol. 547. Bisoprolol. 548. Bisoprolol. 549. Bisoprolol. 550. Bisoprolol. 551. Bisoprolol. 552. Bisoprolol. 553. Bisoprolol. 554. Bisoprolol. 555. Bisoprolol. 556. Bisoprolol. 557. Bisoprolol. 558. Bisoprolol. 559. Bisoprolol. 560. Bisoprolol. 561. Bisoprolol. 562. Bisoprolol. 563. Bisoprolol. 564. Bisoprolol. 565. Bisoprolol. 566. Bisoprolol. 567. Bisoprolol. 568. Bisoprolol. 569. Bisoprolol. 570. Bisoprolol. 571. Bisoprolol. 572. Bisoprolol. 573. Bisoprolol. 574. Bisoprolol. 575. Bisoprolol. 576. Bisoprolol. 577. Bisoprolol. 578. Bisoprolol. 579. Bisoprolol. 580. Bisoprolol. 581. Bisoprolol. 582. Bisoprolol. 583. Bisoprolol. 584. Bisoprolol. 585. Bisoprolol. 586. Bisoprolol. 587. Bisoprolol. 588. Bisoprolol. 589. Bisoprolol. 590. Bisoprolol. 591. Bisoprolol. 592. Bisoprolol. 593. Bisoprolol. 594. Bisoprolol. 595. Bisoprolol. 596. Bisoprolol. 597. Bisoprolol. 598. Bisoprolol. 599. Bisoprolol. 600. Bisoprolol. 601. Bisoprolol. 602. Bisoprolol. 603. Bisoprolol. 604. Bisoprolol. 605. Bisoprolol. 606. Bisoprolol. 607. Bisoprolol. 608. Bisoprolol. 609. Bisoprolol. 610. Bisoprolol. 611. Bisoprolol. 612. Bisoprolol. 613. Bisoprolol. 614. Bisoprolol. 615. Bisoprolol. 616. Bisoprolol. 617. Bisoprolol. 618. Bisoprolol. 619. Bisoprolol. 620. Bisoprolol. 621. Bisoprolol. 622. Bisoprolol. 623. Bisoprolol. 624. Bisoprolol. 625. Bisoprolol. 626. Bisoprolol. 627. Bisoprolol. 628. Bisoprolol. 629. Bisoprolol. 630. Bisoprolol. 631. Bisoprolol. 632. Bisoprolol. 633. Bisoprolol. 634. Bisoprolol. 635. Bisoprolol. 636. Bisoprolol. 637. Bisoprolol. 638. Bisoprolol. 639. Bisoprolol. 640. Bisoprolol. 641. Bisoprolol. 642. Bisoprolol. 643. Bisoprolol. 644. Bisoprolol. 645. Bisoprolol. 646. Bisoprolol. 647. Bisoprolol. 648. Bisoprolol. 649. Bisoprolol. 650. Bisoprolol. 651. Bisoprolol. 652. Bisoprolol. 653. Bisoprolol. 654. Bisoprolol. 655. Bisoprolol. 656. Bisoprolol. 657. Bisoprolol. 658. Bisoprolol. 659. Bisoprolol. 660. Bisoprolol. 661. Bisoprolol. 662. Bisoprolol. 663. Bisoprolol. 664. Bisoprolol. 665. Bisoprolol. 666. Bisoprolol. 667. Bisoprolol. 668. Bisoprolol. 669. Bisoprolol. 670. Bisoprolol. 671. Bisoprolol. 672. Bisoprolol. 673. Bisoprolol. 674. Bisoprolol. 675. Bisoprolol. 676. Bisoprolol. 677. Bisoprolol. 678. Bisoprolol. 679. Bisoprolol. 680. Bisoprolol. 681. Bisoprolol. 682. Bisoprolol. 683. Bisoprolol. 684. Bisoprolol. 685. Bisoprolol. 686. Bisoprolol. 687. Bisoprolol. 688. Bisoprolol. 689. Bisoprolol. 690. Bisoprolol. 691. Bisoprolol. 692. Bisoprolol. 693. Bisoprolol. 694. Bisoprolol. 695. Bisoprolol. 696. Bisoprolol. 697. Bisoprolol. 698. Bisoprolol. 699. Bisoprolol. 700. Bisoprolol. 701. Bisoprolol. 702. Bisoprolol. 703. Bisoprolol. 704. Bisoprolol. 705. Bisoprolol. 706. Bisoprolol. 707. Bisoprolol. 708. Bisoprolol. 709. Bisoprolol. 710. Bisoprolol. 711. Bisoprolol. 712. Bisoprolol. 713. Bisoprolol. 714. Bisoprolol. 715. Bisoprolol. 716. Bisoprolol. 717. Bisoprolol. 718. Bisoprolol. 719. Bisoprolol. 720. Bisoprolol. 721. Bisoprolol. 722. Bisoprolol. 723. Bisoprolol. 724. Bisoprolol. 725. Bisoprolol. 726. Bisoprolol. 727. Bisoprolol. 728. Bisoprolol. 729. Bisoprolol. 730. Bisoprolol. 731. Bisoprolol. 732. Bisoprolol. 733. Bisoprolol. 734. Bisoprolol. 735. Bisoprolol. 736. Bisoprolol. 737. Bisoprolol. 738. Bisoprolol. 739. Bisoprolol. 740. Bisoprolol. 741. Bisoprolol. 742. Bisoprolol. 743. Bisoprolol. 744. Bisoprolol. 745. Bisoprolol. 746. Bisoprolol. 747. Bisoprolol. 748. Bisoprolol. 749. Bisoprolol. 750. Bisoprolol. 751. Bisoprolol. 752. Bisoprolol. 753. Bisoprolol. 754. Bisoprolol. 755. Bisoprolol. 756. Bisoprolol. 757. Bisoprolol. 758. Bisoprolol. 759. Bisoprolol. 760. Bisoprolol. 761. Bisoprolol. 762. Bisoprolol. 763. Bisoprolol. 764. Bisoprolol. 765. Bisoprolol. 766. Bisoprolol. 767. Bisoprolol. 768. Bisoprolol. 769. Bisoprolol. 770. Bisoprolol. 771. Bisoprolol. 772. Bisoprolol. 773. Bisoprolol. 774. Bisoprolol. 775. Bisoprolol. 776. Bisoprolol. 777. Bisoprolol. 778. Bisoprolol. 779. Bisoprolol. 780. Bisoprolol. 781. Bisoprolol. 782. Bisoprolol. 783. Bisoprolol. 784. Bisoprolol. 785. Bisoprolol. 786. Bisoprolol. 787. Bisoprolol. 788. Bisoprolol. 789. Bisoprolol. 790. Bisoprolol. 791. Bisoprolol. 792. Bisoprolol. 793. Bisoprolol. 794. Bisoprolol. 795. Bisoprolol. 796. Bisoprolol. 797. Bisoprolol. 798. Bisoprolol. 799. Bisoprolol. 800. Bisoprolol. 801. Bisoprolol. 802. Bisoprolol. 803. Bisoprolol. 804. Bisoprolol. 805. Bisoprolol. 806. Bisoprolol. 807. Bisoprolol. 808. Bisoprolol. 809. Bisoprolol. 810. Bisoprolol. 811. Bisoprolol. 812. Bisoprolol. 813. Bisoprolol. 814. Bisoprolol. 815. Bisoprolol. 816. Bisoprolol. 817. Bisoprolol. 818. Bisoprolol. 819. Bisoprolol. 820. Bisoprolol. 821. Bisoprolol. 822. Bisoprolol. 823. Bisoprolol. 824. Bisoprolol. 825. Bisoprolol. 826. Bisoprolol. 827. Bisoprolol. 828. Bisoprolol. 829. Bisoprolol. 830. Bisoprolol. 831. Bisoprolol. 832. Bisoprolol. 833. Bisoprolol. 834. Bisoprolol. 835. Bisoprolol. 836. Bisoprolol. 837. Bisoprolol. 838. Bisoprolol. 839. Bisoprolol. 840. Bisoprolol. 841. Bisoprolol. 842. Bisoprolol. 843. Bisoprolol. 844. Bisoprolol. 845. Bisoprolol. 846. Bisoprolol. 847. Bisoprolol. 848. Bisoprolol. 849. Bisoprolol. 850. Bisoprolol. 851. Bisoprolol. 852. Bisoprolol. 853. Bisoprolol. 854. Bisoprolol. 855. Bisoprolol. 856. Bisoprolol. 857. Bisoprolol. 858. Bisoprolol. 859. Bisoprolol. 860. Bisoprolol. 861. Bisoprolol. 862. Bisoprolol. 863. Bisoprolol. 864. Bisoprolol. 865. Bisoprolol. 866. Bisoprolol. 867. Bisoprolol. 868. Bisoprolol. 869. Bisoprolol. 870. Bisoprolol

О.А. Коваль, д.м.н., професорка кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету

Плейотропні ефекти статинів — грузі чи вороги?

У перекладі з давньогрецької «плейотропність» означає множинні додаткові дії. Спочатку цей термін використовувався в генетичних дослідженнях. У випадку зі статинами плейотропними є клініко-біохімічні ефекти, що пов'язані з основним механізмом їхньої дії – блокадою активності ключового ферменту в синтезі холестерину (ГМГ-КоА-редуктази), але не безпосередньо зі зниженням рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів і прямо цим зниженням не опосередковані.



О.А. Коваль

У результаті наукових досліджень і з накопиченням практичного досвіду стало очевидним, що препарати, які діють тільки на один, хоча й важливий, механізм захворювання, завжди будуть обмеженими в ефективності та широкому використанні. Ця думка підтверджується прикладами довгої долі різних відомих препаратів. Ацетилсаліцилова кислота, перш ніж відкрили її антитромбоцитарну дію, 50 років застосовувалася виключно як протизапальний і жарознижувальний засіб; силденафіл, початково відомий як препарат для впливу на перебіг серцевої недостатності, м'якший і ефективніший за нітрати, нині використовується для лікування еректильної дисфункції та легеневої гіпертензії; гліфлосини, почавши з ендокринології, вже досить активно перекочовують до кардіології та нефрології.

Ще з 1988 року ми у своїй клініці досліджували плейотропні, переважно імунологічні неліпідні механізми прогресування атеросклерозу й довели, що тільки препарати, які поряд із потужною гіполіпідемічною дією мають плейотропні ефекти, матимуть комплексну антиатерогенну дію й будуть успішними. Тоді всі ще тільки починали використовувати статини в клініці, тривало перше дослідження 4S із м'яким симвастатином (1994), яке докорінно змінило клінічну кардіологію в усьому світі, знизивши на 30% загальну й на 42% – кардіоваскулярну смертність. Його результати спочатку пов'язували клінічний успіх тільки зі впливом на холестерин. Однак із появою нових досліджень і потужніших препаратів (розувастатин, аторвастатин) було доведено, що статини мають розмаїття інших, дуже важливих для зупинення прогресування атеросклерозу дій.

Чіткі відповіді на запитання щодо плейотропних ефектів є практично важливими, тому що найчастіше лікарі виправдовують непризначення статинів або раннє переривання терапії саме чи то дійсними, чи то уявними їхніми негативними плейотропними ефектами.

Плейотропні ефекти всіх препаратів, зокрема статинів, можуть бути як позитивними, так і негативними. Активне та постійне обговорення цього питання саме щодо статинів пов'язано зі всесвітнім поширенням відповідної терапії, увагою медіа до цього питання, що навіть відзначається в спеціалізованих консенсусних документах 2015-2017 років.

Тож оцінімо спочатку наявні дані щодо негативних плейотропних ефектів статинів: їх поширеність, науково обґрунтовані підстави для скасування цієї життєдайної

Таблиця 1. Визначення САМС згідно з консенсусом Європейського товариства кардіологів (ESC, 2015)		
Симптом	Біомаркер	Опис
Є «м'язові» скарги	Нормальна КФК	Часто так звана міалгія. Може бути пов'язаною з терапією статинами. Певний зв'язок відсутній, зважаючи на відсутність достовірного переважання частоти в групах лікування статинами в багатоцентрових клінічних дослідженнях порівняно з плацебо
Є «м'язові» скарги	КФК > 1 ВРН < 4 ВРН; КФК > 4 < 10 ВРН	Малі підвищення КФК із наявністю м'язових симптомів частіше пов'язані з фізичною активністю та вправами, але можуть асоціюватися з терапією статинами. Може існувати ризик тяжких проблем із м'язами
Є «м'язові» скарги	КФК > 10 ВРН	Часто називають міозитом, або міопатією, навіть за відсутності змін у біоптатах або суттєво вираженої клінічної слабкості в м'язах. У дослідженнях частота порівняно з плацебо становить близько 1 випадку на 10 тис. на рік. Біль частіше локалізується проксимально, можуть спостерігатися чутливість і слабкість. Можуть бути пов'язані з супутніми захворюваннями із залученням м'язів
Є «м'язові» скарги	КФК > 40 ВРН	Часто розглядають як рабдоміоліз, асоційований із погіршенням функції нирок і міоглобінурією
Немає скарг	КФК > 1 ВРН < 4 ВРН	Підвищення рівня КФК виявляють випадково, може мати стосунок до терапії статинами. Обов'язково оцінка функції щитоподібної залози та зв'язку з фізичними навантаженнями
Немає скарг	КФК > 4 ВРН	Незначне підвищення рівня КФК спостерігалось в дослідженнях, у яких КФК вимірюлася регулярно. Потребує повторного визначення, але навіть у разі персистенції клінічне значення невизначене

Примітка: ВРН – верхній рівень норми.

Таблиця 2. Чинники ризику виникнення САМС і чинники впливу на фармакокінетику статинів, що пов'язані з виникненням САМС	
Чинники ризику виникнення САМС	
Антропометричні	Вік понад 80 років (увага із 75), жіноча стать, низький індекс маси тіла, азіатське походження
Конкурентні стани	Гостра інфекція, гіпотирозидизм, порушення функції нирок (хронічна хвороба нирок III-V стадій) або значне порушення функції печінки
Хірургія	Із високими метаболічними вимогами; можна перервати на час великих операцій
Анамнез	Підвищення КФК > 10 ВРН; попередня міалгія нез'ясованої етіології; запальні/спадкові нейром'язові/м'язові захворювання; попередньо зафіксовані САМС, у тому числі з іншою ліпідознижувальною терапією
Генетика	Поліморфізм CYP, білків-транспортів
Інші чинники ризику	Високий рівень фізичної активності, дієта (великі кількості грейпфрутового/журавлиного соку, зеленого чаю), алкоголь, зловживання препаратами (кокаїн, амфетамін, героїн)
Чинники впливу на фармакокінетику статинів, що пов'язані з виникненням САМС	
Високодозова статинотерапія	
Поліпрагмація	
Лікарські взаємодії (гемфіброзил, макроліди, азольні протигрибкові, протеазні інгібітори, імуносупресанти, циклоспорин, інгібітори CYP, інгібітори транспортних білків)	

терапії та деякі хитрощі лікарського мистецтва ведення хворих, у яких дійсно спостерігаються негативні ефекти.

→ **Нові випадки цукрового діабету (ЦД).** Лабораторні (без клінічних симптомів) ознаки порушення метаболізму глюкози ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) протягом дослідження зафіксовано в середньому в 1 випадку на 1000 пацієнто-років. Переважно це були хворі з метаболічним синдромом і порушенням толерантності до глюкози, предіабетом (який, до речі, в більшості досліджень спочатку в учасників не перевірявся). Проте конверсія предіабету в ЦД і без статинотерапії є високою. Водночас використання статинів запобігало 5 серцево-судинним смертям, що однозначно свідчить про абсолютну користь продовження терапії, ще більшу для хворих на ЦД.

→ **М'язові симптоми** дуже різняться за характером і частотою й також рідко прямо пов'язані з терапією статинами.

Їхня сучасна міжнародна класифікація наведена в таблиці 1. Треба констатувати, що в клінічній практиці за появи скарг у хворого, який приймає статини, цього достатньо для пов'язання їх суто з терапією, а рівень креатинфосфокінази (КФК) визначають дуже рідко, майже ніколи. Проте правильним є такий алгоритм: 1) фіксація статин-асоційованих м'язових симптомів (САМС) і їх фізикальна оцінка; 2) оцінка чинників ризику САМС і супутньої терапії, що змінює фармакокінетику статинів (табл. 2); 3) визначення КФК. Останній крок є обов'язковим для подальшої оцінки причини, й саме міалгія, інші САМС, які набагато рідше сполучаються з підвищенням КФК у понад 4 рази, безсумнівно, потребують уваги, тому що винні в 75% випадків переривання статинотерапії за кордоном. На жаль, у нас достатньо лише самої скарги на наявність САМС. Хоча в дослідженнях сучасної терапії інгібіторами PCSK-9

неодноразово достовірно зафіксовано ефект ноцебо – попередні негативні очікування щодо появи САМС, які не мають подальшого об'єктивного підтвердження. Про це теж варто пам'ятати.

Якщо хворий почав скаржитися на біль у м'язах, треба насамперед упевнитися, що це дійсно пов'язано зі статинами, а не з наявною коморбідністю, посиленням фізичного навантаження, інфекційною захворюванням, невиявленою гіпофункцією щитоподібної залози, переднявним дефіцитом вітаміну D (саме так: власне статини не спричиняють дефіциту вітаміну D), обструкцією жовчних ходів, прийомом взаємоактивних інших препаратів, великою кількістю грейпфрутів і журавлини в дієті. Наступним кроком є визначення рівня КФК. Потім варто на тиждень скасувати статини й відновити в попередній дозі. За повернення симптомів доцільно перейти на інший статин, особливо потужніший, але в меншій дозі, використати комбіноване гіполіпідемічне лікування, обов'язково скасувати й не використовувати біодобавки для усунення симптомів.

→ **Інші негативні ефекти, що їх приписували статинотерапії.** Численні метааналізи не підтвердили виникнення або посилення когнітивної дисфункції, ризику геморагічного інсульту та катаракти. Щодо порушення функцій печінки, то ще з 2012 року Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) не рекомендувало рутинно визначати їх перед початком терапії. Скасування терапії потребує лише гострий гепатит В, а непризначення статинів можливе за переднявним первинного біліарного цирозу, що є дуже рідкісним захворюванням. Щодо набагато частішого неалкогольного стеатогепатозу, поширеність якого постійно зростає, то статинотерапія не спричиняє подальшого підвищення рівня трансаміназ, навіть за їх попереднього помірного (менш як у 2 рази) підвищення, та знижує ризик розвитку подальшого цирозу й декомпенсації, навіть смертності, як нині вважають, завдяки пригніченню портальної гіпертензії. Усі ці дані наводять самі гепатологи в огляді 2017 року.

Водночас позитивні плейотропні ефекти статинів значно суттєвіші та вірогідно додатково підвищують виживання хворих. Ідеться, зокрема, про антитромботичну дію, що притаманна потужним статинам і особливо значна в розувастатину. Його антитромботичний ефект у дослідженні з первинної профілактики JUPITER на 43% ($p=0,007$) знизив число

тромбоемболічних ускладнень навіть у хворих із нормальними показниками ліпідів, але підвищеним рівнем високо-чутливого С-реактивного білка (СРБ). Сьогодні за допомогою високотехнологічних цитофлуориметричних методів виявлено, що розувастатин протидіє утворенню тромболойкоцитарних агрегатів, роз'єднуючи тромбоз і запалення. Безпрецедентні результати отримано в масштабному метааналізі, який включив 3 148 259 хворих: окрім пригнічення атеротромбозу та розвитку інфаркту міокарда спостерігалось зниження венозних тромбозів до 25%.

Статини, пригнічуючи активність ГМГ-КоА-редуктази, не тільки зменшують синтез холестерину, а й змінюють імунну відповідь організму. Й одразу більшість хворих і навіть лікарів скаже, що це погано, імунну відповідь потрібно підсилювати. Проте це не зовсім так, її потрібно гармонізувати. Статини мають чудову властивість зменшувати рівень надмірного неспецифічного запалення у відповідь на порушення ліпідного обміну з появою великої кількості окислених ЛПНЩ і сприяють зменшенню рівнів СРБ, інтерлейкінів 1 і 6, стабілізації продукції радикалів кисню моноцитами та нейтрофілами, що запобігає дестабілізації атеросклеротичної бляшки, її ерозії та розриву, а також тромбозу, тобто безпосередньо розвитку гострих несприятливих серцево-судинних подій. При цьому природна імунна відповідь у хворих на атеросклероз, спротив організму інфекціям навіть покращуються. Це було вперше показано професором Kwak іще 2000 року, а потім і в клінічних дослідженнях. Аналізуючи результати захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції в осіб, що були залучені до терапії аторвастатином (ASCOT-LLA), а потім продовжували приймати його у відкритій фазі протягом 11 років, було вірогідно зафіксовано зменшення захворюваності й ускладнення пневмоніями у хворих, які від початку дослідження приймали аторвастатин. Аналогічно згодом було ретроспективно встановлено кращу виживаність хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ), що приймали статини, в період епідемій MERS, лихоманки Ебола. Також статини покращують нормальні процеси розпізнавання патологічних клітин пухлин клітинами імунної системи, що дуже корисно в онкології та профілактиці виникнення пухлин, особливо з віком. Не можна оминати плейотропні ефекти статинів у хворих на COVID-19. Статинотерапія не є специфічним противірусним лікуванням, але впливає позитивно на всіх стадіях захворювання та сприяє покращенню його наслідків. Статини зменшують кількість холестерину в мембрані клітин, що утруднює проникнення вірусу, пригнічують вірусний ендотеліт, активність однієї з вірусних протеаз (Mpro), що зменшує його реплікацію. Вони також зменшують імовірність подальших автоімунних розладів, які ми нині стали спостерігати як наслідки раніше перенесеної інфекції. Знову-таки важливим є додатковий антитромботичний вплив на рівень тромбоемболічних подій. Наразі немає переконливих даних щодо лікування

самої інфекції статинами. Утім, потрібно обов'язково призначати цю терапію хворому на ССЗ, якщо він її не отримував, і в жодному разі не скасовувати, адже це вірогідно погіршить клінічні наслідки захворювання з урахуванням інших чинників. Якщо хворий уже в періоді реконвалесценції або перехворів, це не менш важливо, тому що компенсаторні механізми виснажилися, а ССЗ збереглися; зберігається й тривалий прозапальний і протромботичний «шлейф».

В Україні одним із найчастіше призначуваних лікарями розувастатинів є Клівас виробництва компанії Acino. Рівень біоеквівалентності Клівасу відповідає такому оригінального розувастатину,

що дозволило віднести цей препарат до класу В1 довідника лікарських засобів RX індекс.

Доступність при високій якості – це те, що Acino завжди ставить на перший

план. Високотехнологічність виробництва та соціальна програма «З турботою про співвітчизника» дають можливість багатьом пацієнтам України отримувати якісну статинотерапію.

Отже, розгляд плейотропних ефектів статинів підтверджує різноманітні позитивні дії препаратів, насамперед потужних, поза суто обміном ліпідів, що вносить неоціненний вклад у загальне виживання хворих без серцево-судинних ускладнень і повторних подій. Докладний аналіз негативних плейотропних ефектів статинів, особливо з огляду на великі та тривалі дослідження, однозначно підтверджує безпечність цієї терапії при тривалому використанні.

Список літератури знаходиться в редакції.
UA-CLIV-PUB-012023-101



Клівас

Час судинам працювати без холестерину

Ефективно знижує рівень ХС та ХСЛПНЩ¹

Висока якість виробництва, підтверджена європейським GMP сертифікатом²

Доступна терапія, завдяки соціальній програмі³

acino

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас.

Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втримі перевищує верхню межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю; жінокам репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнтів до монголоїдної раси; супутнє застосування фібрів. **Побічні реакції.** Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. **Виробник:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, 6-р В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (Група компаній Acino, Швейцарія).

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНП (загальний ХС не є цільовим показником) і підвищує ХС ЛПВП. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-60. 2. <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>. 3. <https://acino.ua/news/acino-podovzhuje-diyu-vseukrayinskyi-socialnoi-programi-z-turbotoyu-pro-spiivitchiznika>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

соціальна програма acino ГМР acino

СЕРРАТА® 10 мг (mg)

Серратіопептидаза

Природний протизапальний фермент¹

Механізм дії препарату Серрата® при больовому синдромі^{1,2,5*}

Гідроліз медіаторів запалення
(Гістамін, Брадикінін, Серотонін)

Зменшення болю та набряку
Покращення мікроциркуляції

Регуляція прозапальних цитокінів
(сигнальні молекули запалення)

Блокування передачі сигналу
клітинам, що активують запалення

Розчинення мертвих тканин,
що оточують пошкоджену ділянку

Прискорення
процесів загоєння

Серратіопептидаза наявна в кишечнику шовкопряда
і дає змогу метелику, що з'являється, розчиняти свій кокон.
Її продукує бактерія *Serratia marcescens*^{1,3}

Серратіопептидаза має унікальну здатність **вибірково**
розчиняти лише мертві тканини, такі як шовковий кокон,
тому метелик може безпечно вийти неушкодженим^{1,4}



Виробник:
«Кусум Хелтхкер Пвт Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

СЕРРАТА® Р.П. МОЗ України № UA/7966/01/01. **Склад.** 1 таблетка містить 10 мг серратіопептидази. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при патології опорно-рухового апарату. Ферменти. Код АТС M09A B. **Показання для застосування.** **Хірургія:** розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи, набряки, спричинені пластичною операцією; **захворювання верхніх дихальних шляхів:** зменшує в'язкість мокротиння та полегшує відходження його з дихальних шляхів; **захворювання ЛОР-органів:** полегшує відходження секрету придаткових пазух; **дерматологія:** гострі запальні дерматози; **акушерство і гінекологія:** гематоми, застій у молочних залозах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до серратіопептидази або до будь-якого компонента препарату. **Порушення згортання крові.** **Побічні ефекти.** В окремих випадках при застосуванні препарату можуть спостерігатися: шлунково-кишкові розлади: діарея, нудота, блювання, анорексія, дискомфорт в епігастрії; **порушення з боку дихальної системи:** дуже рідко можливі носова кровотеча та виділення мокротиння з домішками крові, у літературі описано випадок гострої еозинофільної пневмонії. В осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, шкірні висипання. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

*Дослідження, наведені нижче, проводилися щодо діючої речовини – серратіопептидази.

1. Jadhav SB. et al. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. Biotechnol Rep (Amst), 2020; 28:e00544. DOI: 10.1016/j.btre.2020.e00544. 2. Sharma C. et al. Serratiopeptidase, A Serine Protease Anti-Inflammatory, Fibrinolytic, and Mucolytic Drug, Can Be a Useful Adjuvant for Management in COVID-19. Front Pharmacol, 2021; 12:603997. DOI:10.3389/fphar.2021.603997. 3. Энзимотерапия воспалительных заболеваний. Серрапептаза. Український медичний часопис, 2008; 6:32-38. 4. Tiwari M. The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. Asian J Pharm Sci, 2017; 12(3):209-215. 5. Інструкція з медичного використання лікарського засобу СЕРРАТА®.

Г.В. Зайченко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Протеолітичний фермент як дієвий та безпечний протизапальний засіб: світовий досвід медичного застосування серратіопептидази

Серратіопептидаза – фермент, отриманий з ентеробактерій *Serratia E-15*, широко використовується в медицині завдяки протизапальним, протинабряковим і знеболювальним властивостям; він знайшов своє місце в арсеналі фахівців різних спеціальностей, як-от ортопедія, отоларингологія, гінекологія, хірургія, пульмонологія, офтальмологія та стоматологія. З опублікованих досліджень стає зрозумілим, що доказова база серратіопептидази розширюється; вона має перспективи як протизапальний препарат широкого спектра дії з мінімальними побічними ефектами.

Походження та властивості

Серратіопептидаза виробляється непатогенними ентеробактеріями *Serratia* виду E-15, які в природі зустрічаються в шовкопряда *Bombyx mori*. Цей фермент допомагає метелику розчинити свій кокон, щоб з'явитися на світ. Для медичних цілей серратіопептидазу отримують шляхом очищення з культури бактерій E-15 (ферментаційна біотехнологія). За функцією серратіопептидаза належить до ряду металопротеаз, містить атом цинку, має молекулярну масу 45 000-60 000 і складається із 470 амінокислот [1, 2].

Інтерес до застосування природних протеолітичних ферментів у медицині виник у 1950-х роках. Наприклад, у той час у США застосовували парентеральний трипсин для лікування спортивних травм, ревматоїдного артрити, післяопераційного набряку та інших станів. Серратіопептидаза з терапевтичною метою вперше була використана в Японії, тому із цієї країни походить більшість фармакодинамічних досліджень сполуки [3]. Спершу ферменти застосовували парентерально, а пізніше вони були замінені пероральними препаратами. Дослідження, проведені в Японії та Європі протягом 1980-х і 1990-х років, показали, що серратіопептидаза є найефективнішим протизапальним засобом порівняно з іншими ферментними препаратами [3, 4]. Саме тому сьогодні їй віддають перевагу над іншими протеолітичними ферментами, як-от трипсин і хімотрипсин [1].

У сучасній медицині застосовують пероральну форму серратіопептидази у вигляді таблеток, укритих кишковорозчинною оболонкою, яка необхідна для уникнення втрат препарату в агресивному середовищі шлунка [1]. Звичайна доза становить 10 мг (20 000 Од) 3 р/день натще або через 2 год після вживання їжі. При пероральному прийомі препарат усмоктується з кишечника, потрапляє до системного кровотоку в незміненому вигляді та може проникати до всіх тканин через кров або лімфу у ферментативно активній формі. Серратіопептидаза зв'язується з α 2-макрोगлобуліном у крові в співвідношенні 1:1, отже, в такий спосіб втрачає алергенні властивості, але зберігає свою ферментативну активність. Висока концентрація препарату переноситься до вогнища інфекції/запалення впродовж 1 год [5].

Механізми дії та відмінності від нестероїдних протизапальних препаратів

Завдяки оригінальному мультитаргетному механізму дії серратіопептидаза принципово відрізняється від найпопулярнішої групи препаратів для лікування болю і запалення. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можуть надати тимчасове симптоматичне полегшення болю, набряку та запалення інгібуванням синтезу прозапальних цитокінів. Але НПЗП також спричиняють побічні ефекти, що обмежують застосування, зокрема виразкоутворення в шлунково-кишковому тракті та підвищений ризик кровотеч. Кортикостероїди – найпотужніший протизапальний засіб, але контроль запалення дається ціною імуносупресії та інших гормонозалежних побічних явищ.

Серратіопептидаза зменшує біль і набряк, не інгібуючи простагландини та без втручання в роботу ендокринних залоз, тому їй не властиві зазначені побічні ефекти. Пептидаза посилює кровообіг завдяки протеолітичному ефекту, видаляючи ушкоджені та денатуровані білки, а також модулює активність запальних цитокінів [1].

Ямасакі та співавт. ще у 1967 році показали, що серратіопептидаза є потужним протизапальним засобом [1]; вона зменшує кількість рідини в тканинах, розріджує біологічні рідини та полегшує дренаж, зменшуючи в такий спосіб набряк. Це також покращує відновлення тканин і зменшує біль. Крім того, протеолітичний фермент розчиняє мертву тканину (детрит), що оточує ушкоджену ділянку, без завдання шкоди живій тканині, отже, й прискорює загоєння. За допомогою декількох досліджень доведено, що перорально введені протеолітичні ферменти можуть специфічно контролювати запальні цитокіни та початок хронічного запалення. Зокрема, серратіопептидаза модифікує молекулу адгезії на поверхні клітин, яка спрямовує клітини запалення до цільового місця. Відомо, що ці молекули адгезії відіграють важливу роль у розвитку артрити та інших аутоімунних розладів. Серратіопептидаза гідролізує брадикінін, гістамін і серотонін, зменшує кількість нейтрофілів, змінює в'язкість мокротиння, отже, діє патогенетично в пацієнтів із хронічними захворюваннями дихальних шляхів [1, 2].

Водночас ферментні препарати вважаються одними з найбезпечніших; дуже рідко вони спричиняють алергію або анафілаксію. Оскільки серратіопептидаза впливає на систему згортання крові, препарат слід обережно застосовувати в разі загрози кровотечі, порушень згортання крові, прийому антикоагулянтів, захворювань печінки та нирок тяжкого ступеня. Проте ці стани не є абсолютними протипоказаннями [1].

Клінічне застосування

Ортопедія та травматологія

Гарг та співавт. [9] оцінили ефективність і безпеку серратіопептидази й ацеклофенаку щодо зменшення набряку та болю після травматичного ушкодження м'яких тканин кінцівок. Серратіопептидаза продемонструвала значний протизапальний ефект із помірною аналгетичною дією, хоча поступалася ацеклофенаку за виразністю аналгетичного ефекту.

Серратіопептидазу використовують для лікування післяопераційного набряку при втручаннях на суглобах. У проспективному рандомізованому дослідженні за участю 66 пацієнтів зі свіжим розривом бічної зв'язки гомілковостопного суглоба, яких лікували хірургічно, дослідили вплив серратіопептидази на післяопераційний набряк і біль [10]. За допомогою кількісної стандартизованої процедури було виміряно набряк щиколотки, спричинений супінаційною травмою. В групі, яка отримувала досліджуваний препарат, набряк зменшився на 50% на 3-й післяопераційний день, тоді як у двох інших контрольних групах (підняття ноги, постільний режим,



Г.В. Зайченко

із застосуванням льоду та без нього) зменшення набряку не спостерігалось. Різниця між групами була статистично значущою ($p=0,013$). Зменшення болю здебільшого корелювало зі зменшенням набряку. Отже, пацієнти, котрі отримували серратіопептидазу, швидше позбувалися болю, ніж учасники контрольної групи. Після аналізу цих результатів автори рекомендують серратіопептидазу як ефективний препарат для зменшення післяопераційного набряку порівняно із класичними консервативними заходами, наприклад, застосуванням льоду.

Біль і запалення в стоматології

Серратіопептидаза використовується при посттравматичних і післяопераційних запальних станах, зокрема після малих і великих стоматологічних втручань, а також у разі інфекцій порожнини рота.

Видалення нижніх третіх корінних зубів – дуже поширена процедура в стоматології, що часто супроводжується післяопераційним набряком, болем і тризмом (обмеженням відкривання рота). Стан після екстракції молярів є універсальною моделлю гострого болю і запалення для проведення клінічних досліджень, у яких вивчають ефективність знеболювальних препаратів. Фермент серратіопептидаза виявився ефективним для контролю післяопераційного запалення і набряку, хоча за протибольовим ефектом поступався НПЗП та кортикостероїдам.

Murugesan та співавт. [6] провели рандомізоване дослідження за участю 110 пацієнтів, щоб оцінити ефективність серратіопептидази порівняно з дексаметазоном при операціях на нижньому третьому молярі. Після операції призначали 1 мг дексаметазону 3 р/добу в першій групі та 10 мг серратіопептидази 3 р/добу в другій групі протягом 3 днів. Дексаметазон був ефективнішим у зменшенні післяопераційного набряку та болю порівняно з серратіопептидазою. Але автори дійшли висновку, що серратіопептидазу можна використовувати як альтернативу кортикостероїдам для контролю запалення у випадках, коли кортикостероїди протипоказані.

Chappi та співавт. [7] провели схоже дослідження за участю 100 пацієнтів, щоб визначити ефективність серратіопептидази в лікуванні післяопераційних ускладнень після екстракції нижнього третього моляра. Хворих рандомно розподілили на дві групи: одна група отримувала метилпреднізолон у дозі 12 мг/добу, інша – серратіопептидазу в дозі 10 мг 2 р/добу протягом 5 днів. Учасники спостерігалися на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу після операції. Після порівняння метилпреднізолону із серратіопептидазою автори виявили, що метилпреднізолон демонструє краще полегшення болю, тоді як серратіопептидаза дуже ефективно контролює післяопераційний набряк і тризм, не впливаючи на загоєння ран. Під час порівняння відмінності були статистично незначущими між групами на 1-й та 3-й день ($p=0,80$ та $0,10$ відповідно). Однак статистична значущість різниці (за непарним t-тестом) на користь серратіопептидази спостерігалася на 5-й день. Отже, серратіопептидаза має кращу ефективність у контролі післяопераційного набряку, ніж метилпреднізолон. Також автори вважають, що синергічна комбінація серратіопептидази з кортикостероїдом була б ефективнішою, ніж окремі препарати, у випадках, коли очікуються поширені післяопераційні наслідки після втручання.

Продовження на стор. 24.

Протеолітичний фермент як гієвий та безпечний протизапальний засіб: світовий досвід медичного застосування серратіопептидази

Продовження. Початок на стор. 23.

Також проводилися дослідження комбінованої терапії серратіопептидази із НПЗП. Basheer і співавт. [8] порівнювали препарат диклофенаку калію, комбінацію диклофенаку із серратіопептидазою щодо впливу на післяопераційний біль, набряк і тризм після видалення третіх молярів нижньої щелепи. 30 пацієнтів були розподілені на дві групи та повторно обстежені на біль, набряк і тризм протягом 1, 3 та 5 днів після операції. У пацієнтів, які отримували комбінацію диклофенаку із серратіопептидазою, спостерігалось достовірно краще полегшення болю при оцінці за візуальною аналоговою шкалою в перші 3 дні лікування ($p < 0,05$) (рис.). Протягом 5-ї доби інтенсивність болю була незначною та приблизно однаковою в обох групах. Крім того, серратіопептидаза за рахунок додаткової протизапальної дії сприяла швидшому усуненню набряку в післяопераційному періоді. У 1-й і 3-й дні зменшення набряку було статистично виразнішим у групі застосування комбінованої терапії. Отже, доведено, що комбінація серратіопептидази і диклофенаку має синергічні протизапальні властивості, тому є кращим варіантом, ніж монотерапія НПЗП, після видалення третього моляра.

Інфекції

Серратіопептидаза допомагає у профілактиці та лікуванні різноманітних інфекцій за рахунок посилення проникнення антибіотиків до уражених тканин і запобігання утворенню біоплівки [1, 2]. Отже, серратіопептидаза є корисним доповненням до антибіотиків як при гострих, так і при хронічних інфекціях. Зокрема, за інфекцій готової порожнини додавання протеолітичного ферменту скорочувало час загоєння на 50% [11]. Синергічна дія серратіопептидази також корисна для

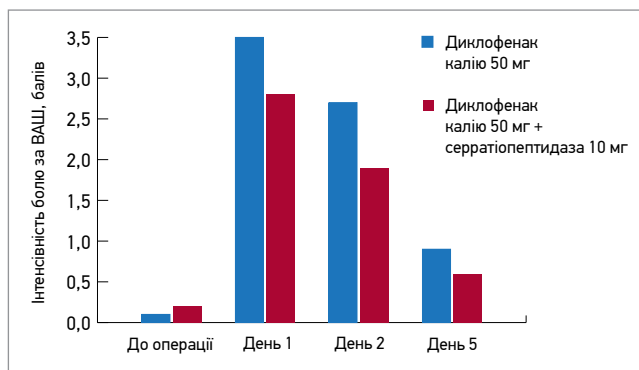


Рис. Порівняння інтенсивності болю між групами за ВАШ

Примітка: ВАШ – візуальна аналогова шкала.

контролю інфекцій дихальних шляхів. Якщо використовувати серратіопептидазу разом з антибіотиками чи іншими ліками, можна прискорити одужання [2].

Ефективність і переносимість серратіопептидази оцінювали в багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 193 осіб із гострими або хронічними захворюваннями вуха, горла та носа [12]. Лікування тривало 7-8 днів, призначали активний препарат або плацебо по 2 таблетки 3 р/добу. Після 3-4 днів лікування в пацієнтів, які отримували пептидазу, спостерігався значний регрес симптомів. Також відзначалося значне зменшення симптомів через 7-8 днів у хворих обох груп лікування, але відповідь на терапію була помітнішою в пацієнтів, котрі отримували активний препарат. Статистичне порівняння між двома групами підтвердило більшу ефективність і швидку дію пептидази проти всіх симптомів, досліджених на обох етапах. Переносимість виявилася дуже хорошою та однаковою для обох груп. Автори випробування дійшли висновку, що серратіопептидаза має

протизапальну, протинабрякову та фібринолітичну активність і швидко діє на локалізоване запалення.

В майбутньому протеолітичні ферменти можуть відігравати важливу роль у лікуванні хворих на нозокоміальні, вірусні, резистентні інфекції, особливо в педіатричних та геріатричних вікових групах. Сприятливий профіль безпеки та відсутність розвитку резистентності характеризує серратіопептидазу як кращий додатковий препарат до протимікробних засобів для лікування інфекцій [13, 14].

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку серратіопептидаза представлена препаратом Серрата, який випускається в таблетках по 10 мг. Оптимальною та перевіреною в дослідженнях схемою дозування препарату є 10 мг двічі або тричі на день, що дозволяє підтримувати необхідну концентрацію серратіопептидази в плазмі крові. Призначення серратіопептидази один раз на добу в дозі 20 мг є некоректним.

Показання до призначення Серрата

Травматологія: розтягнення та розриви зв'язок, переломи та вивихи.

Хірургія: набряки, спричинені проведенням пластичних операцій.

Захворювання органів дихання: зменшує в'язкість мокротиння та полегшує відходження його з дихальних шляхів.

Захворювання ЛОР-органів: полегшує відходження секрету придаткових пазух.

Захворювання шкіри: гострі запальні дерматози.

Захворювання жіночих статевих органів та грудних залоз: гематоми, застій у грудних залозах.

Список літератури знаходиться в редакції.



НОВИНИ МОЗ

Україна отримала 100 нових унікальних медичних позашляховиків для відновлення національної системи медицини катастроф

Швейцарська благодійна асоціація Free Ukraine завершує спільний з Міністерством охорони здоров'я України гуманітарний проєкт з розбудови національної системи медицини катастроф.

Було передано останні 26 зі 100 нових автомобілів швидкої допомоги на базі Toyota Land Cruiser J78, котрі мають повну комплектацію та необхідне медичне обладнання. Ця партія придбана та передана Free Ukraine за фінансової підтримки міжнародних партнерів: Canada-Ukraine Foundation (11 авто), компанія AstraZeneca (5 авто) та посольства України в Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії (10 авто).

Нові автомобілі – унікальні повнопривідні позашляховики Toyota Land Cruiser J78, створені для роботи в складних умовах. Автомобілі мають високу прохідність, прості в технічному обслуговуванні, оснащені великим паливним баком, у зв'язку з чим не потребують дозаправлення в межах 1000 кілометрів. Дизельний

двигун і відсутність складної електроніки роблять їх надійними у використанні. Завдяки високому кліренсу ці автомобілі допоможуть дістатися бездоріжжям до віддалених районів для надання екстреної медичної допомоги.

«Ми здійснили цей проєкт завдяки відданості та спільним зусиллям наших партнерів. Ці сто високопрохідних авто посилюють можливості екстреної медицини та медицини катастроф і вже зараз щоденно рятує життя», – говорить президент асоціації Free Ukraine Ганна Лисенко.

«Станом на зараз окупанти знищили, пошкодили, захопили понад 560 автомобілів швидкої допомоги. Тим часом обстріли медзакладів тривають. Вчасно доїхати на виклик, доправити пораненого до лікарні, надаючи йому необхідну медичну допомогу дорогою, – це врятувати чиєсь життя. Тому реанімобілі, евакуаційний транспорт є однією з першочергових потреб! Дякуємо за них», – зазначає заступниця міністра охорони здоров'я

з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

Загалом проєкт щодо закупівлі 100 нових автомобілів профінансовано Free Ukraine у партнерстві з міжнародними організаціями: посольством України в Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії, Всесвітньою організацією охорони здоров'я, Міністерством закордонних справ і в справах Співдружності націй Великої Британії, благодійними

організаціями British-Ukrainian Aid, Aide Médicale et Caritative France-Ukraine, Yellowblue Force Foundation, Canada-Ukraine Foundation та компанією AstraZeneca за підтримки Міністерства охорони здоров'я України.

Проєкт також мав пріоритетну увагу з боку посольства України в Швейцарії в межах зростаючої співпраці в гуманітарному напрямі між урядами України та Швейцарії.

Довідка

Благодійна асоціація Free Ukraine, заснована у 2014 році, базується в Женеві, Швейцарія. Ця некомерційна організація об'єднує українську діаспору, а також представників інших національностей у Швейцарії та за кордоном, які прагнуть підтримати Україну й докладають зусиль, щоб зробити країну безпечною для життя і здоров'я людей. З початку війни Free Ukraine передала Україні понад 200 автомобілів швидкої допомоги й евакуаційних автомобілів. За підтримки Державної служби України з надзвичайних ситуацій улітку 2022 року Free Ukraine запустила новий мобільний застосунок MineFree (minefree.info), який надає громадянам доступ до актуальних інтерактивних карт з відомими вибухонебезпечними зонами та містить навчальні матеріали з мінної небезпеки.

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



Потужний
УДАР
по болю

ДОЛОНІКА ОКСИКОДОН

- ◆ Доведена ефективність у лікуванні хронічного болю¹⁻³
- ◆ Зручний режим застосування — 2 рази на добу⁴
- ◆ Індивідуальний підбір доз (таблетки 10/20/40/80 мг)⁴

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Долоніка Діюча речовина. Оксикодону гідрохлорид. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, що містять 10, 20, 40 або 80 мг. оксикодону. Фармакотерапевтична група. Анагететики. Опіоїди. Природні алкалоїди опію. Код АТХ N02BA A05. Фармакологічні властивості. Оксикодону проявляє афінітет до «опіоїдних» та «дельта-рецепторів опію» у головному та спинному мозку. Він діє на ці рецептори як агоніст опіоїдів без антагоністичного ефекту. Терапевтичний ефект є переважно знеболювальним та седативним. Порівняно з лікарськими формами оксикодону з негативним вивільненням, які застосовують у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими речовинами, таблетки пролонгованої дії забезпечують полегшення болю протягом значно довшого періоду без зростання частоти небажаних ефектів. Показання. Виражений больовий синдром, що може адекватно контролюватися тільки за допомогою опіоїдних анагетиків. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, виражене пригнічення функції дихання з гіпоксією та/або гіперкапінею, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень, легенева серцево-легеня бронхіальна астма, паралітична кишкова непрохідність, гострий живіт, затримка спорожнення шлунка. Побічні реакції. Різноманітні психологічні небажані реакції, в тому числі зміни настрою (наприклад тривожність, депресія, ейфорія), зміни активності (переважно пригнічення, що інколи супроводжується інертністю, інколи посилення зі збудженням, нервозністю та безсонням) та зміни когнітивної функції (незвичайні думки, сплутаність свідомості, амнезія, окремі випадки розладів мовлення), сонливість, запаморочення, головний біль, загальна слабкість, парестезія, зниження артеріального тиску, що рідко супроводжується такими вторинними симптомами, як посилене серцебиття, синкопе, пригнічення дихання, бронхоспазм, задишка, запор, нудота, блювання, сухість у роті, що рідко супроводжується спрагою та труднощами при настанні, такі розлади з боку шлунка та кишечника, як біль у животі, діарея, відрижка, диспепсія, відсутність апетиту, свербіж, уречення шкіри, включаючи висипання, рідко – посилення фоточутливості, в окремих випадках – кропив'янка або екзофоліативний дерматит, порушення сечовивідання (затримка сечі, але також посилення позивів до сечовипускання), пітливість, озноб (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: NoUA/15102/01/01, NoUA/15102/01/02, NoUA/15102/01/03, NoUA/15102/01/04; Наказ МОЗ України від 21.03.2019 № 521.2. Виробник: Асіно Фарма АГ. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» та ТОВ «ФАРМА СТАРТ» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Schmidt-Hansen M, Bennett M, Arnold S, Bromham N. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. Version published: 09 June 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003870.pub7>. 2. Riley J, Brannford R, Droney J. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2015 Feb;49(2):161-72. 3. Hongming Pan, Peng Shen. Efficacy and safety of sustained-release oxycodone compared with immediate-release morphine for pain titration in cancer patients. Medicine (Baltimore). 2019 Jun; 98(24): e15505. 4. Інструкція з медичного застосування. Р. П. МОЗ України: NoUA/15102/01/01, NoUA/15102/01/02, NoUA/15102/01/03, NoUA/15102/01/04; Наказ МОЗ України від 21.03.2019 №521.2

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

«Життя — біль»: як допомогти паліативним пацієнтам позбутися больового синдрому?

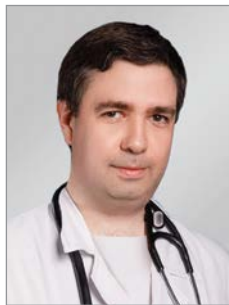
Життя з больовим синдромом (БС) – це екзаме́н не тільки для хворого, а й для лікаря, особливо коли йдеться про клінічні стани, за яких біль стає тривалим/постійним супутником пацієнта. Хто з медичних спеціалістів повинен займатися менеджментом БС? Чи дозволено сімейному лікарю призначати опіоїдні анагететики (ОпА)? Забезпечити гідні умови існування паліативного пацієнта чи безпорадно розвести руками зі словами «А що я можу зробити?» – чи має моральне право лікар на такий вибір, ураховуючи наявність на фармацевтичному ринку дієвих і оптимальних з точки зору безпеки опцій для знеболення? Які з інноваційних препаратів допомагають зробити фінальні акорди життя невиліковних хворих приємними (наскільки це можливо), а не моторошними?

Цих непрости́х питань торкнулися учасники професійної онлайн-дискусії PRO palliative, що відбулася 7 грудня 2022 р.: онкологи, психологи, клінічні фармакологи, психіатри.

Біль як ознака життя



Учасники однойменного майстер-класу – Зоя Володимирівна Максимова, завідувачка Центру паліативної допомоги медичної мережі «Добробут» (м. Київ), лікарка мобільної служби паліативної допомоги БФ «СВОЇ», й Андрій Леонідович Гардашніков, лікар-онколог КНП «Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради» (м. Кропивницький), – проаналізували величезний пласт питань, пов'язаних зі знеболенням у рамках паліативної допомоги, призначенням ОпА, зокрема морфіну, й можливих альтернатив, дотриманням професійної етики тощо.



Як зазначили спікери, багато лікарів вважають, що паліативна допомога – це допомога лікаря в підготовці до смерті. Насправді вона передбачає значно більше: це і про підхід до людини як до цілісної системи; і про можливість жити повноцінним життям до останньої хвилини; і про турботу стосовно максимально активного соціального життя й уникнення ізоляції та самотності; і про постійний контроль і менеджмент симптомів; і про переглядання плану дій, підтримку родини пацієнта та психологічного комфорту в сім'ї (рис. 1).

Невід'ємна частина паліативної допомоги – контроль болю. Його варто здійснювати з моменту встановлення діагнозу невиліковної хвороби.

Хронічним болом (ХБ) вважається той, що триває понад 3 місяці та супроводжується пролонгацією періоду загострення тканин. За різними даними, поширеність ХБ і рецидивного болю становить 7-45%. Частіше від нього страждають жінки. На жаль, попри відсутність погіршення якості життя хворих із ХБ сімейні лікарі не завжди корегують цей симптом.

Варто зауважити, що ХБ спостерігається не тільки в онкологічних пацієнтів (частота – 84%): від нього страждають 89% хворих на ревматоїдний артрит, 82% пацієнтів із хворобою Паркінсона, 67% – із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), 67% – із цирозом печінки, 64% – із цукровим діабетом, 63-80% – із вірусом імунодефіциту людини, 47-50% – із хронічною нирковою недостатністю, 47% – із хворобою Альцгеймера й деменцією, 43% – із розсіяним склерозом (Higginson I.J., 1997; Solano J.P., Higginson I.J., 2006).

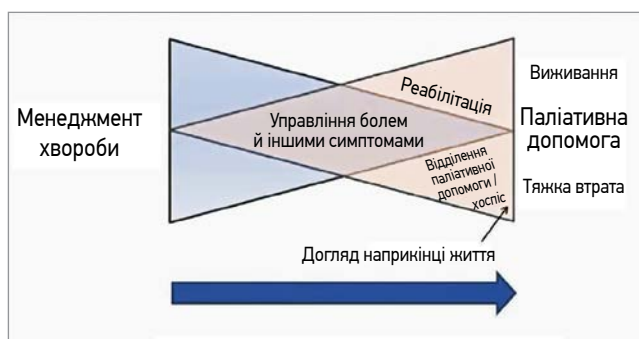


Рис. 1. Розширена модель паліативної допомоги

«Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному БС (2012), який нині переглядається робочою групою, не тільки онкологічні пацієнти мають право на знеболення, – нагадав А.Л. Гардашніков. – Проте в пошуку відповіді на запитання, хто повинен призначати ОпА й виписувати рецепт паліативному хворому, сімейний лікар і онколог нагадують гравців у бадмінтон: вони безжально «ганяють по колу» пацієнта, немов вола́н. Хочу наголосити, що обидва спеціалісти (як і лікарі іншого профілю) мають рівнозначне право призначати ОпА. Не варто цього боятися! Через безпідставні упередження фахівців життя пацієнта з ХБ стає нестерпним».

Інший бік медалі – страх призначення ОпА й асоційованих із ними виникнення залежності, посилення інтенсивності болю, притаманний пацієнтам. Однак, як зауважили експерти, найчастіші побічні ефекти ОпА (зокрема морфіну), з якими вони стикаються в практичній діяльності, – нудота й закреп.

Ще один поширений міф, який циркулює й у медичному середовищі, й серед хворих, полягає в переконанні, що використання морфіну зумовлює вищий ризик летальності. «Раніше морфін призначали пацієнтам у вкрай тяжкому стані як «винагороду» перед смертю. Тобто рівень смертності в цій популяції апіорі вищий, аніж серед хворих помірної тяжкості, що й спричинило поширення такого хибного уявлення», – пояснив Андрій Леонідович.

Що ж небезпечніше: знеболення ОпА чи його відсутність? За словами Зои Максимової, незадоволена потреба в адекватному знеболенні часто стає причиною суїцидів / суїцидальних спроб, це підтверджений практикою та статистикою факт. «Деколи пацієнти просять: «Зробіть мені укол, щоб я помер, я не в змозі більше терпіти біль», – поділилася гірким досвідом доповідачка.

У цьому контексті спікери сформулювали декілька важливих тез і порад колегам.

- Що раніше пацієнт отримає адекватне знеболення, то кращим у нього буде прогноз і успішнішим – лікування.

- Довіряйте пацієнту та його опису інтенсивності болю (тільки хворий здатний визначати, наскільки сильно йому болить). Інтенсивність болю оцінюйте при кожному огляді пацієнта – в стані спокою та під час руху.

- Якість життя й гідність людини мають залишатися пріоритетом.

- Визначайте тип болю – ноцицептивний, нейропатичний, змішаний, дисфункціональний або проривний, використовуючи різні шкали оцінки інтенсивності болю (візуально-аналогова шкала (ВАШ), вербальна, мімічна – для ноцицептивного болю (НцБ), DN4 – для нейропатичного болю (НпБ), PAINAD – для пацієнтів, які не розмовляють або страждають від деменції, CPOT – для реанімаційних хворих).

- Корегуйте проривний біль. Це епізод сильного болю, що виникає в пацієнтів, які отримують стабільну терапію ОпА в режимі, що дає змогу постійно контролювати біль на рівні слабкого (Mercadante S., Portenoy R.K., 2016). Оцінюють проривний біль за опитувальниками ВРQ (2007), АВРАТ (2014). Він буває спонтанний і спровокований (рухом, кашлем, медичною процедурою), потребує обов'язкової корекції додатковою дозою ОпА.

- Уникайте висловлювань «наркотики», «наркота» стосовно ОпА.

- У разі змішаного болю комбінуйте декілька знеболювальних засобів.

«НпБ ефективно вгамовують препарати канабісу. Сподіваюся, їх застосування дозволять в Україні», – висловив припущення Андрій Гардашніков.

Основні принципи терапії хронічного БС за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) такі:

- Віддавати перевагу пероральному прийому препаратів (таблетовані форми та трансдермальні терапевтичні системи – ТТС) протягом максимального тривалого часу.

- Застосовувати знеболювальні засоби «за годинником» (через фіксовані проміжки часу); наступну дозу вживати до моменту, коли мине ефект попередньої (працюємо на випередження).



- Призначати терапію по висхідній – від ненаркотичних анагетиків до ОпА.
- Дотримуватися індивідуального підходу (правильна доза – та, що знеболює).
- Реєструвати всі побічні ефекти й корегувати їх.
- Обирати основний анагетик і ад'ювантні засоби залежно від інтенсивності болю та його патогенезу.

У разі хронічного БС ВООЗ рекомендує триступеневу схему фармакологічного знеболення (рис. 2).

«Проте наведена схема не враховує досягнень сучасної фармакології, онкології та стадійність пухлинного процесу, недостатньо відображає патофізіологію болю, – уточнила Зоя Максимова. – НПЗП, що рекомендуються як 1-ша сходинка, в максимальних дозах можуть використовуватися лише 7-10 днів з огляду на гастрооксичність та інші побічні ефекти. Також хочу зауважити, що один із лідерів лікарських призначень – налбуфін – не підходить для лікування хронічного БС».

Щоби зрозуміти, коли потрібно зробити заміну ОпА, спікери порадили дотримуватися такої тактики. Варто дізнатися разову дозу (РД), яку приймає пацієнт. Час у годинах, протягом якого препарат, що прийнятий у РД, ефективний – «А». Поділивши 24 на кількість годин «А», протягом яких БС контролюється, отримаємо потрібну кратність прийому. Помноживши РД на потрібну кратність прийому, визначимо добову дозу для адекватного знеболення. Якщо розрахункова добова доза вища за максимальну добову дозу препарату, потрібно призначити потужніші ОпА.

Учасники дискусії проаналізували переваги й недоліки популярних ОпА, рекомендованих паліативним пацієнтам з інтенсивним БС.

Морфін (морфіну сульфат, морфіну гідрохлорид – таблетована форма 5 і 10 мг) діє швидко, через 30-40 хв, ефективно вгловує біль протягом 4-6 год, дає змогу контролювати проривний біль на тлі прийому інших ОпА.

Стандартної, як і максимальної добової, дози морфіну в інструкції не вказано. Правильна доза – та, яка полегшує біль (ВООЗ, 1996).

Недоліки препарату – обмежене використання при печінковій і нирковій недостатності, побічні ефекти (нудота, закреп, гістаміноподібні реакції).

3 таблетки морфіну сульфату 10 мг еквівалентні 1 ампулі морфіну гідрохлориду 10 мг/мл 1,0 мл.

У разі сильного болю також використовують фентаніл у вигляді ТТС, що доступний на українському ринку понад 2 роки (Фентавера, Асіно). Він у 100 разів потужніший за дією порівняно з морфіном, забезпечує контроль болю протягом 72 год, характеризується нижчими рівнем звикання й частотою побічних ефектів, представлений у різних варіантах дозувань.

Це препарат вибору для пацієнтів із порушенням ковтання за умови відсутності уражень шкіри. Титрація дози протягом доби до максимально можливої – 300 мкг/год.

Основними особливостями препарату, які необхідно врахувати при його застосуванні, є те, що він починає діяти не раніше ніж через 12 год; не підходить у разі вираженої жовтяниці, гіпертермії, гіпергідрозу, шкірних захворювань; може спровокувати контактний дерматит.

«Ефект у разі використання трансдермального пластиру Фентавера настає повільно, але плавно. Препарат накопичується в підшкірній жировій клітковині. Діє протягом 48-72 год. ТТС Фентавера – вихід для пацієнтів, які не можуть ковтати або погано реагують на ін'єкції», – зазначила Зоя Максимова.

Вона навила дані анкетування, здійсненого БФ «СВОІ» серед 130 пацієнтів, які використовували ТТС фентанілу. Половина опитаних відзначили зменшення споживання ОпА швидкої дії на тлі застосування пластиру, 36% – зниження інтенсивності БС на 2-3 бали за ВАШ, у 10% спостерігалася відсутність ефекту, в 4% – побічна дія (нудота, порушення свідомості).



Рис. 2. Триступенева схема знеболення в разі хронічного БС (ВООЗ, 2016)

Примітки: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; СИЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СИЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; ТЦА – трициклічні антидепресанти.

Не можна клеїти пластр Фентавера на щойно поглену шкіру, зони з волоссяним покривом, травмовану та/або вологу шкіру, забороняється його різати. Оптимальні зони фіксації: передпліччя, спина, грудна клітка, внутрішня поверхня стегна. Слід забезпечувати повний контакт пластиру зі шкірою, а при його зміні змінювати й місце аплікації.

«Опіоїди (морфін, ТТС фентанілу), крім знеболення, впливають на задишку: всупереч побоюванням у низьких дозах ці препарати зменшують вираженість задишки, частоту дихальних рухів, у тому числі за наявності ХОЗЛ, бічного аміотрофічного склерозу», – наголосила Зоя Володимирівна.

У рамках бесіди експерти не оминули увагою й «паперові» нюанси, що регламентують використання ОпА й часто стають бар'єром, який заважає медичному спеціалісту рекомендувати саме цю групу засобів. Призначення наркотичних анагетиків (виписування рецептів) регулюється Постановою Кабінету Міністрів від 13.05.2013 № 333, Наказами МОЗ України від 19.07.2005 № 360 і від 07.08.2015 № 494.

«Рецепт форми № 3 – ціна страждань пацієнта в разі, коли лікар боїться призначити опіоїдний анагетик і виписати рецепт. Не ігноруйте потребу пацієнта в знеболенні! – закликав колега Андрій Гардашніков. – До речі, можна одночасно виписувати рецепт на різні лікарські форми, наприклад ампули й таблетки. На одному рецептурному бланку дозволяється виписувати препарат у кількості, потрібній на 15 днів лікування. Для таблетованого морфіну – 90-360 шт., морфіну в ампулах – 180 шт., трамадолу в капсулах – 120 шт. Виправлення на рецепті не дозволяються: якщо допущено помилку, рецепт перекреслюємо по діагоналі, а в кутку робимо позначку «На списання» й повертаємо відповідальній особі. Для виписування нового рецепту використовуємо новий бланк». «Зараз вже існує можливість виписки електронних рецептів, але в аптеці повинні приймати традиційні паперові рецепти форми № 3, не мають права відмовити», – додала Зоя Максимова. Важливо, що можливість виписати рецепт форми Ф-3 має лікар будь-якої спеціальності, у котрого є ліцензія на медичну практику. І він при цьому не повинен мати жодного спеціального дозволу на роботу з ОпА, адже йдеться про рецепт, а не про зберігання таких речовин.

Підбиваючи підсумки дискусії, спікери наголосили, що успіх лікування БС забезпечує, в тому числі, використання ад'ювантних засобів на всіх етапах терапії – антидепресантів, антиконвульсантів, глюкокортикоїдів, міорелаксантів. Роль ад'ювантів особливо важлива в разі НпБ і болю, спричиненого ураженням кісток. Ефективність призначення для ад'ювантної терапії продемонстрували прегабалін (Неогабін, Асіно); пластр із канабідіолом (CBD).

«Забезпечити паліативному пацієнту можливість контролю болю, позбавити його бюрократичних перешкод під час придбання препаратів, надати хворому шанс провести останні місяці життя гідно й комфортно – обов'язок кожного лікаря», – озвучили спільну думку учасники майстер-класу.

Не морфіном єдиним. Сучасні форми для знеболення: коли, кому, як



Властивості та можливості використання сучасних ОпА ретельно проаналізувала завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко.

Щороку паліативної медичної допомоги потребують близько 40 млн осіб, однак отримують її лише 14%. Домінуючим симптомом, який найістотніше погіршує якість життя паліативних пацієнтів, є БС, що збільшує потребу в сучасних ОпА.

У США зареєстровано 14 монопрепаратів і 8 фіксованих комбінацій для використання в триступеневій фармакотерапії БС за ВООЗ. В Україні доступні лише 8 позицій: налбуфіну гідрохлорид (85% у структурі призначень, за даними про обсяги роздрібних продажів у групі ОпА за 2021 р.); морфін (10%); трамадол (4,5%); кодеїн + парацетамол (0,05%); бупренорфін (0,04%); фентаніл (0,02%); оксикодон (0,01%); тримеперидин (0,01%).

Для корекції помірного болю (2-га сходинка триступеневої схеми фармакотерапії) використовуються слабкі опіоїди: кодеїн, трамадол, гідроксон, оксикодон, морфін, гідроморфін. «Хочу акцентувати увагу на оксикодоні: на 2-й сходинці він застосовується в дозі ≤20 мг як монотерапія або в комбінації з парацетамолом. На 3-й сходинці – для корекції сильного болю – оксикодон призначають у дозі понад 20 мг. Також на цьому етапі показані морфін, гідроморфін», – уточнила Г.В. Зайченко.

За хімічною структурою ОпА розподіляють на:

- похідні фенантрени (морфін, бупренорфін, кодеїн, гідроксон, налоксон, оксикодон та ін.);
- похідні бензоморфану (пентазоцин);
- похідні фенілпиперидину (фентаніл, солі фентанілу);
- похідні дифенілпептану (метадон, пропоксифен);
- похідні фенілпропаноліну (трамадол, тапентадол).

Продовження на стор. 28.

acino

**ПОЗБАВСЯ
БОЛЮ,
поринь у життя!**



НЕОГАБІН
прегабалін

- ◆ Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі¹⁻⁶
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабіліну⁷
- ◆ Виробництво та контроль якості за стандартом GMP Європейського Союзу⁸

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 150 Діюча речовина. Прегабалін. **Лікарська форма.** Капсули по 75 мг або по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. **Фармакологічні властивості.** Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (альфа 2-дельта-білок) потенціалозалежних кальцевих каналів у центральній нервовій системі. **Показання.** Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Запаморочення і сонливість, посилення апетиту, сплутаність свідомості, дезорієнтація, дратівливість, ейфоричний настрій, зниження лібдо, безсоння, атаксія, порушення координації, порушення рівноваги, розлади уваги, погіршення пам'яті, тремор, дизартрія, парестезія, седація, в'ялість, головний біль, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, блювання, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроентерит, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття сп'яніння, втоми, збільшення маси тіла тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: №УА/13702/01/01, №УА/13702/01/02, Наказ МОЗ України від 27.06.2014 №437. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» та ТОВ «ФАРМА СТАРТ» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях 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. Arezz J.C. et al. BMC Neurology 2008; 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60; 1274-83. 3. Crord L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419-31. 4. Arnold L.M. et al. J Pain. 2008 Sep; 9(9):792-805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022-30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883-92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRC-F3. Заключений звіт, 2014, стор. 8. 8. <http://eudragmpd.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>, країна – Україна, ZVA/LV/2019/018N

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

UA-NEOG-PUB-012023-070



Надійний КОНТРОЛЬ болю



ФЕНТАВЕРА фентаніл

- ◆ Для лікування хронічного болю у дорослих та дітей¹⁻²
- ◆ Тривалий контроль над болем (дія пластиру – 72 год)³
- ◆ Індивідуальний підбір доз (25/50/75/100 мкг/год)¹

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ФЕНТАВЕРА 25, 50, 75, 100 мкг/год

Діюча речовина. Фентаніл. **Лікарська форма.** Пластир трансдермальний з вивільненням 25, 50, 75 або 100 мкг фентанілу за годину. **Фармакотерапевтична група.** Анальгетики. **Фентаніл.** Похідні фенілпiperидину. Код АТХ N02A B03. **Фармакологічні властивості.** Фентаніл – опіоїдний анальгетик, який взаємодіє переважно з μ -рецепторами. Найголовніші терапевтичні ефекти – анальгезія і седативна дія. Концентрація, що спричиняє опіоїдні небажані ефекти, підвищується при тривалому застосуванні фентанілу. Схильність до розвитку толерантності коливається індивідуально. **Показання.** Дорослі: тривале лікування при тяжкому хронічному болю, який можна адекватно контролювати тільки при застосуванні опіоїдних анальгетиків. Діти: тривале лікування при тяжкому хронічному болю, який можна адекватно контролювати тільки при застосуванні опіоїдних анальгетиків, у дітей з толерантністю до опіоїдів, які застосовують терапію опіоїдами з 2 років. **Протипоказання.** Надмірна чутливість до активної речовини, сні, арахісу або до будь-якої з допоміжних речовин. Фентанілу не слід застосовувати у таких випадках: гострий або післяопераційний біль, оскільки титрування дози не можливе впровадженні короткочасного застосування, а також може виникнути серйозна або небезпечна для життя гіповентиляція, тяжке порушення центральної нервової системи, тяжка депресія дихання. **Побічні реакції.** Гіперчутливість, анорексія, безсоння, депресія, тривожність, сплутаність свідомості, галюцинації, сонливість, запаморочення, головний біль, тремор, парестезія, кон'юнктивіт, вертіго, серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпертензія, задишка, нудота, блювання, запор, діарея, сухість у роті, біль у животі, біль у епігастрії, диспепсія, гіпергідроз, свербіж, висип, м'язові спазми, еритема, затримка сечі, втом, периферичний набряк, астенія, нездухання, озноб (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/15831/01/02, №UA/15831/01/03, №UA/15831/01/05; Наказ МОЗ України від 02.01.2019 №6. **Виробник:** Acino AG (випуск серії), Німеччина Луйе Фарма АГ (виробництво нерозфасованої продукції, первинна та вторинна упаковка, контроль якості та випуск серії), Німеччина. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» та ТОВ «АФРМА СТАРТ» входять до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Інструкція з медичного застосування. Р. П. МОЗ України: №UA/15831/01/02, №UA/15831/01/03, №UA/15831/01/04, №UA/15831/01/05; Наказ МОЗ України від 02.01.2019 №6. 2. Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. J Pain. 2007 Mar;8(3):187-207. 3. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. Curr Med Res Opin. 2004 Sep;20(9):1419-28. 4. Адаптовано за: Cathy L Carlson. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. J Pain Res. 2016; 9: 515-534. 5. Розробка локального протоколу паліативної медичної допомоги при лікуванні хронічного больового синдрому (методичні рекомендації) (38.16/79.16) // МОЗ, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, Київ, 2016. – 38 с. 6. Takahashi M, Ohara T, Yamataka H, Shimada A, Nakahata T, Makoto Y. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. Palliat Med 2003; 17(8): 675-8.

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

«Життя — біль»: як допомогти паліативним пацієнтам позбутися больового синдрому?

Продовження. Початок на стор. 26.

Оксикодон – напівсинтетичний препарат, похідне алкалоїду тебаїну. Застосовується переважно перорально та ректально, рідше – парентерально, інтраназально. Синтезований у Німеччині в 1916 р. Механізм дії: стимулює μ -, κ -, σ -підвиди опіатних рецепторів, блокує міжнейронну передачу больових імпульсів у різних відділах центральної нервової системи, включно з корою головного мозку та спинним мозком. Характеризується невеликою частотою конкурентних взаємодій з іншими ліками. Тривалість знеболювальної дії – 12 год.

Долоніка (Acino) – оксикодон із повільним вивільненням, що забезпечує тривале й рівномірне надходження в кров активної речовини, 24-годинний контроль симптомів за хворювання, оптимальну абсорбцію, рівномірне насичення рецепторів, збільшення біодоступності, покращення профілю безпеки, підвищення комплаєнсу.

Долоніка характеризується меншим ризиком побічних ефектів порівняно з іншими ОПА: ймовірність появи інфекційних ускладнень, нудоти, блювання нижча, ніж така при використанні морфіну.

Переваги препарату Долоніка:

- пролонгована дія (ефект протягом 12 год);
- застосування 2 р/день;
- ефективна корекція ХБ і можливість тривалого прийому;
- широкий вибір форм, персоналізований підбір дози (10/20/40/80 мг).

Рекомендації щодо дозування препарату Долоніка наведено в таблиці 1.

Г.В. Зайченко описала ключові особливості препарату Долоніка.

• Таблетки не можна дробити або жувати через ризик швидкого вивільнення активної речовини, проте допускається їх поділ по розділювальній смужці.

• Метаболізується в печінці за участю системи цитохрому P450 – у нор-оксикодон (під впливом CYP3A4) й оксиморфон (під впливом CYP2D6).

• Біодоступність у разі перорального прийому – 75%, що майже вдвічі перевищує таку морфіну.

• Роль метаболітів у фармакодинамічних ефектах незначна.

• Оксикодон і його метаболіти виводяться із сечею та калом.

• Проникає крізь плацентарний бар'єр, виявляється в грудному молоці.

• Період напіввиведення форми пролонгованої дії становить 4-5 год.

При порівнянні ОПА орієнтуються на активність морфіну, яка прийнята за 1. Для оксикодону відповідний коефіцієнт становить 1,5 (тобто його знеболювальний ефект у 1,5 раза потужніший за такий морфіну), для бупренорфіну – 40, а для фентанілу – 80-100.

Фентаніл (традиційна форма) був синтезований у 1959 р. Застосовується з метою знеболення під час оперативних втручань. Взаємодіє переважно з μ -опіоїдними рецепторами. Низька молекулярна маса, висока ліпофільність, відсутність біотрансформації у шкірі дають змогу використовувати фентаніл у вигляді ТТС. У разі внутрішньовенного введення починає діяти через 15 с. Основний недолік фентанілу – короткочасність дії.

Таблиця 1. Дозування препарату Долоніка	
Профіль пацієнта до лікування оксикодоном	Рекомендована доза
Пацієнти, що не отримували ОПА	10 мг що 12 год (5 мг що 12 год для пацієнтів із хакесією, літнього віку, з порушенням функції печінки або нирок помірної тяжкості)
Пацієнти, що отримували ОПА	Для корекції болю: • не пов'язаного зі злویкісними пухлинами – 40 мг на добу; • пов'язаного зі злویкісними пухлинами – 80-120 мг на добу Перехід з інших опіатів: • 10 мг оксикодону зрівняти приблизно з 20 мг морфіну сульфату (якщо застосовуються форми пролонгованої дії); • починати прийом оксикодону після переходу з інших ОПА рекомендовано з 50-75% розрахованої дози оксикодону; • в разі потреби добову дозу оксикодону дозволяється підвищувати на 25-50% що 1-2 дні

Фентаніл представлений у вигляді декількох лікарських форм (табл. 2).

«ТТС фентанілу – оптимальні для тривалого контролю болю. Їх знеболювальний ефект триває 72 год. Показані пацієнтам зі стабільною потребою в опіоїдах, є терапією вибору у хворих із порушенням ковтання, обструкцією шлунково-кишкового тракту, поганою переносимістю морфіну або низьким комплаєнсом до пероральної терапії. Також можуть використовуватися за вираженої патології нирок. Наркогенний потенціал ТТС фентанілу нижчий, ніж інших опіатів. На відміну від традиційного «короткоживучого» фентанілу, доступний в Україні інноваційний фентаніл Фентавера (Acino) у вигляді пластиру ефективно усуває біль приблизно на 3 дні», – уточнила Г.В. Зайченко.

Фентавера належить до 3-го покоління ТТС, найбільш технологічно просунутих (рис. 3).

Переваги ТТС Фентавера:

• Ефективний, неінвазивний і зручний метод знеболення на період до 3 днів.

• Придатна для використання особами без медичної підготовки.

• Стабільний контроль болю, немає «стелі» анальгетичної дози.

• Ризик побічних ефектів (нудоти, блювання, закреп, сонливості, затримки сечі) на 30-60% нижчий порівняно з аналогічним показником для пероральних форм морфіну.

• Зручна для індивідуального дозування.

Фентаніл метаболізується за допомогою CYP3A4. Одночасне застосування з інгібіторами цього ферменту (флуконазол, вориконазол, циметидин, еритромицин, кларитромицин, грейпфрутовий сік) збільшує плазмову концентрацію фентанілу й ризик передозування; з індукторами CYP3A4 (карбамазепін, фенітоїн, фенотрол, звіробій, рифампіцин) – знижує плазмову концентрацію й активність фентанілу.

Оптимальні зони для фіксації ТТС Фентавера – тулуб або верхні відділи руки (грудна клітка, плече, спина). 1-ша аплікація ТТС (пластиру) демонструє анальгетичний ефект через 12-18 год. Під час використання першої дози можливий проривний біль, що потребує терапії ОПА короткої дії протягом 2-3-го дня застосування пластиру. Потім дозу ТТС фентанілу можна збільшити з урахуванням потрібної додаткової щоденної кількості ОПА короткої дії. Корегування дози проводять із кроком 12 або 25 мкг/год відповідно до додаткової добової потреби в ОПА короткої дії. Корекція дози допускається тільки через 72 год після нанесення першого пластиру.

«Нові лікарські форми ОПА – Долоніка та Фентавера – мають оптимальний профіль ефективності/переносимості щодо усунення БС у паліативних пацієнтів і відчутно покращують якість їхнього життя», – резюмувала Г.В. Зайченко.

Біль, тривога, інсомнія: життя в патологічному трикутнику

Професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Олена Олександрівна Хаустова приділила увагу в доповіді коморбідності БС і тривоги, інсомнії, депресії в умовах війни; зупинилася на можливостях їх немедикаментозної та фармакотерапевтичної корекції.



Рис. 3. Принцип дії ТТС Фентавера

Таблиця 2. Лікарські форми фентанілу				
	Форма випуску			
	Трансдермальна	Трансмукозальна	Інтраназальна	Парентеральна
Дозування	Що 3 доби	100-200 мкг що 2-4 год	100-200 мкг що 2-4 год	25-100 мкг що 30-60 хв. Внутрішньовенно або як контрольована пацієнтом анальгезія
Застосування	Довготривалий контроль болю при хронічному БС	Знеболення в дорослих пацієнтів, толерантних до ОПА, або в дітей за потреби підтримки пацієнта притомним		Іноді використовується для процедурної седативації



Як повідомила спікерка, в сучасних війнах найбільше страждають цивільні особи – від фізичних (побиття, страта, сексуальне насильство й ін.); психологічних (погрози, допити, звинувачення, викрадення, імітація страти, перебування без комунікацій, приниження, позбавлення волі); соціальних (знищення майна, втеча/міграція, розрив зв'язків у спільнотах, сім'ях) і екологічних (знищення інфраструктури, тактика випаленої землі, непридатне для життя середовище) тортури. Наразі українці перебувають в умовах гострої стресової реакції при травматичних повторювальних ситуаціях, що супроводжуються інсомнією, тривогою, болем. У багатьох спостерігається стійка соматизація, зокрема атипичний біль різної локалізації, тривалість якого перевищує 6 міс і суттєво погіршує якість життя.

Вплив емоційної складової на біль надзвичайно важливий. У дослідженні за участю людей, які пережили війну в Північному Косово, встановлено, що найпотужніший предиктор болю – гнів; із цією емоцією асоціювалися больові відчуття, локалізовані в зоні голови, грудей, живота (Shr-Jie W. et al., 2012). Гнів, ненависть, комплекс неповноцінності посилюють відчуття болю. Люди, які страждають від інтенсивного болю та/або болю з локалізацією в ділянці шиї, плечей, верхніх кінцівок, частіше змінюють або припиняють роботу/навчання через депресію чи травму. За наявності в пацієнта нестерпного болю та гніву підвищується ризик інсомнії й суїцидальних думок.

Гострий біль часто трансформується в ХБ; ХБ може поєднуватися з тривогою, депресією, порушеннями сну, зниженням когнітивних функцій, ізоляцією / соціальним відчуженням, проблемами в стосунках, зловживанням психоактивними речовинами, почуттям зневіри, нікчемності, безпорадності (рис. 4).

Відповідно до уявлень сучасної психосоматики існує двобічний шлях розвитку від запалення й болю до тривоги та депресії.

«Біль – це завжди особистий досвід, різні пацієнти по-різному його відчують, сприймають і проживають», – поділилася спостереженнями О.О. Хаустова. – Виділяють три основні варіанти болю: НцБ, НпБ, ноципластичний (цей термін було запроваджено у 2018 р. як заміну визначенням «психогенний», «дисфункціональний»), а також змішаний біль. Нова концепція хронічного первинного болю відображена в Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду: захворювання або тривалі умови, пов'язані

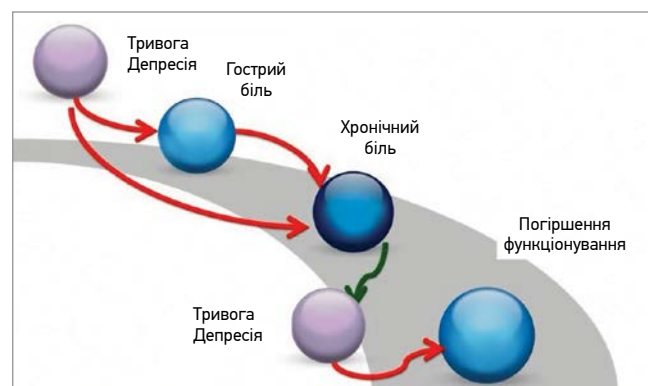


Рис. 4. Трансформація гострого болю в хронічний

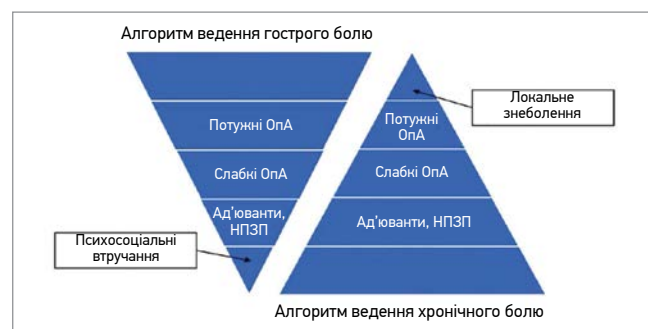


Рис. 5. Мультидисциплінарний підхід до корекції ХБ

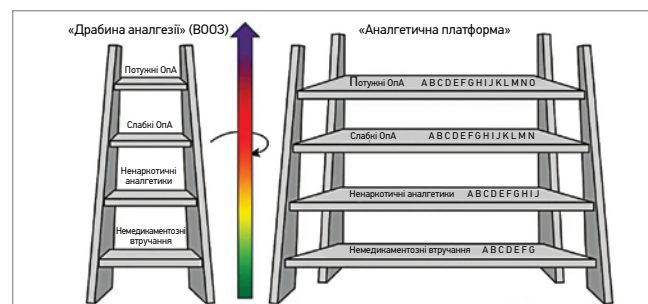


Рис. 6. Концепція менеджменту ХБ «від драбини до платформи»

Примітки: А – лікувальна фізкультура та фізіотерапія; В – інтеграція розуму й тіла (наприклад, йога, медитація, релігійна підтримка); С – гіпноз і релаксація; D – акупунктура; Е – хіропрактика; F – зовнішня терапія (лосьйони та ін.); G – інші опції комплементарної й альтернативної медицини (тай-чи тощо); H – міорелаксанти (наприклад, циклобензаприн, баклофен, дантролен); I – ін'єкційні засоби (стероїди, місцеві анестетики); J – міжособистісне підкріплення (група підтримки); K – протисудомні засоби (габепентин, прегабалін, ламотриджин); L – антидепресанти; M – сполуки, що демонструють синергічну дію з ОпА (наприклад, канабіноїди); N – когнітивна поведінкова терапія та психологічне консультування; O – хірургічні та нейрохірургічні процедури.

з ХБ, слід визнати самостійно, навіть якщо чіткого розуміння основної етіології чи патофізіології відсутнє. Це свідомий відхід від практики позначення незрозумілого болю «психічним розладом із соматичними симптомами».

У квітні 2021 р. з'явилася настанова Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) щодо лікування хронічного первинного та вторинного болю. У ній як ХБ визначено той, що триває понад 3 міс; як хронічний первинний біль – ХБ у ≥ 1 анатомічних зонах, що характеризується значним емоційним переживанням (тривога, гнів, фрустрація, пригнічений настрій) або функціональним порушенням (вплив на повсякденну діяльність і зменшення участі в соціальних ролях). Також у NICE розмежовано ноципластичний біль як первинний (без чіткого основного стану й непропорційний будь-якій видимій травмі чи захворюванню) та НпБ як вторинний (спричинений основним захворюванням). Доповідка описала декілька моделей менеджменту ХБ.

• Біопсихосоціальна, відповідно до якої терапія має бути мульти-модальна й мультидисциплінарна, із залученням трьох лікарів-кураторів (а якщо серед них немає психіатра, то до команди мають входити лікарі двох медичних спеціальностей і клінічний психолог), активними психосоціальними втручаннями (рис. 5).

• «Від драбини до платформи» (Leung L., 2012; рис. 6).

• 8-рівнева міжпрофесійна система лікування ХБ, розроблена в Ottawa Hospital (Bell et al., 2020).

• Шотландська модель менеджменту ХБ.

«Ефективність терапії ХБ підвищують інформування й залучення пацієнта в процес лікування, когнітивна поведінкова терапія, формування у хворого відчуття контролю над болем. Лікар не завжди може гарантувати пацієнту ліквідацію болю, тому одне із завдань – навчити його жити з болем, корегувати негативні думки про ХБ, зменшити страх, депресивні прояви», – підкреслила спікерка.

Вибір фармакотерапії залежить насамперед від варіанта болю.

- Антikonвульсанти: НцБ, НпБ.
- Антидепресанти: НцБ, НпБ, ноципластичний біль.
- Знеболювальні локальні ін'єкції: НцБ, НпБ.
- Поведінкові стратегії: НцБ, НпБ, ноципластичний біль.
- Нейромодуляція: НцБ, НпБ.
- НПЗП: НцБ.
- Опіоїди: НцБ, НпБ.
- Фізичні вправи: НцБ, ноципластичний біль.

Важливе місце в лікуванні НпБ (діабетична нейропатія, постгерпетична невралгія тощо) посідають габепентиноїди (габепентин, прегабалін). В Україні представлений препарат прегабаліну Неогабін (Acino), який успішно застосовується в лікуванні НпБ. Початкова доза становить 75 мг 2 р/добу, через 3-7 днів її можна збільшити до 300 мг/добу, через 7 днів – до максимальної, а саме 600 мг/добу.

У пацієнтів із поєднанням НпБ та тривоги/інсомнії прегабалін достовірно знижував рівень тривоги й покращував сон (Siddall P.J. et al., 2006; Meyer-Rosberg K. et al., 2001), зменшував потребу в снодійних. Ефективні добові дози – 300-600 мг. У таких пацієнтів прегабалін є препаратом вибору.

Якщо ж НпБ поєднується з депресією, доповідка порадила застосовувати дулоксетин (Дулоксин, Acino). Серед показань до використання дулоксетину – діабетичний периферичний НпБ.

Доведено, що дулоксетин 120 мг/добу зіставний за ефективністю з комбінацією дулоксетин 60 мг + прегабалін 300 мг/добу та прегабаліном 600 мг/добу (Tesfaye S. et al., 2013). Проте в разі болю, що давить, або НцБ краще працює комбінація дулоксетин 60 мг + прегабалін 300 мг/добу.

При парестезії/дизестезії в разі неефективності дулоксетину 60 мг доцільніше збільшувати його дозу до 120 мг/добу, ніж додавати прегабалін. За наявності ХБ і неефективності прегабаліну 300 мг як стартової терапії краще додати дулоксетин 60 мг, а не підвищувати дозу прегабаліну.

Найдієвішим наступним кроком лікування після стартової терапії виявилася саме комбінація дулоксетин 60 мг/добу + прегабалін 300 мг/добу.

«Терапія першої лінії в разі нейропластичного болю – антидепресанти (дулоксетин, флуоксетин, пароксетин, есциталопрам, сертралін або амітриптилін), навіть якщо діагноз депресії не встановлено», – повідомила О.О. Хаустова.

Ключовий меседж, який прозвучав у кожній із доповідей, полягає в такому: адекватне знеболення відповідно до наявних рекомендацій із використанням інноваційних ТТС (зокрема, препаратів Фентавера й Долоніка), вдалий підбір ад'ювантної терапії, призначення адекватних доз ОпА – пріоритетне завдання для лікаря та чи не єдина можливість гідного життєвого фіналу для паліативних пацієнтів.

Матеріали онлайн-дискусії PRO palliative доступні за посиланням:
<https://pan.ac/palliative2022rec>

Підготувала **Олександра Марченко**

UA-NEOG-PUB-012023-071



acino

Обери шлях
ЯСКРАВОГО
ЖИТТЯ



ДУЛОКСИН®
дулоксетин

- ◆ Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю¹⁻³
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- ◆ Зручність прийому – 1 раз на добу³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®
Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг; **Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді.
Фармакотерапевтична група. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21.
Фармакологічні властивості. Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну. Він значною мірою інгібує захоплення серотоніну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить безпосередню дію, що, ймовірно, є результатом уповільнення передачі болючих імпульсів у ЦНС. **Показання.** Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. **Протипоказання.** Підвищеною чутливістю до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидаз (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Також викликає недостатність (кіренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. **Побічні реакції.** Зниження апетиту, безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, анорексія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; підвищене серцебиття; підвищення артеріального тиску; припливи жару; позичення, нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі; блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення; висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; дизурія, часте сечовипускання, полікіурія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник: Лабораторіюс Нормон, С.А./Laboratorios Normon, S.A. Наказ МОЗ України 02.10.2019 №2004. Р. п. №UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України 23.04.2020 №945.

UA-DULO-IMI-112022-014

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

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС; **М.Є. Рубаніста**, д.ф.н., КЛ «Феофанія»; **В.В. Абраменко**, к.м.н., ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи»; **В.М. Арябинська**, лікар-рефлексотерапевт КНП «ЛІЛ Боярської міської ради», ГО «Українська асоціація рефлексотерапії та медичної акупунктури», м. Київ

Реабілітаційні можливості рефлексотерапії в медичній практиці: розширення діапазону медичної допомоги під час і після війни



О.Є. Коваленко

За матеріалами науково-практичної конференції та фахової школи з міжнародною участю «Реабілітаційні можливості рефлексотерапії та інших немедикаментозних і медикаментозних методів у медичній допомозі постраждалим під час війни з неврологічними та іншими пошкодженнями», присвячених 30-річчю ГО «Українська асоціація рефлексотерапії та медичної акупунктури»



Питання медичної реабілітації завжди хвилювало не тільки медичну спільноту, а й усе суспільство; натомість особливо гостро воно постає у наш нелегкий час... Кінець минулого року відзначився подією, присвяченою розширенню реабілітаційних можливостей немедикаментозних та медикаментозних методів, зокрема східної медицини, що є надзвичайно актуальним в умовах сучасності.

Загрозливим викликом для всього цивілізованого світу стала окупаційна з боку Росії війна в Україні, отже, і її реальні та потенційні жакливі наслідки. Тому розширення можливостей медичної реабілітації та профілактики при фізичних і психологічних травмах, різних захворюваннях в умовах коморбідності й ушкоджувальних чинників війни має відбуватися як кількісно, так і якісно. Це й обґрунтовує активніше залучення до широкого застосування різних методів та методик – як немедикаментозних, так і медикаментозних, зокрема рефлексотерапії (РТ). Саме впровадження нових або раніше відомих, але недостатньо використовуваних та/або незаслужено недооцінених методик реабілітації та профілактики на практиці потребує наукового обґрунтування й подальшого розвитку, адже на сучасному етапі вже на первинній ланці медичної допомоги і навіть у військових підрозділах мають бути запропоновані певні заходи, де будуть залучені безпосередньо самі пацієнти та постраждалі. Нерідко залишаються відкритими питання меж компетенцій лікарів різних ланок медичної допомоги для забезпечення адекватної реабілітаційно-профілактичної допомоги; особливо в умовах війни недостатньо використовується визнаний у всьому світі потужний потенціал традиційної східної медицини, що робить розкриття цих питань надзвичайно актуальним.

Велике профілактичне і лікувально-реабілітаційне значення довели методи РТ, засновані на засадах традиційної східної медицини, які протягом низки тисячоліть використовувалися в країнах Сходу й адаптовані в усьому світі, зокрема в Україні. 10-11 листопада в м. Києві відбулася науково-практична конференція та фахова школа з міжнародною участю «Реабілітаційні можливості РТ та інших немедикаментозних і медикаментозних методів у медичній допомозі постраждалим під час війни з неврологічними та іншими пошкодженнями», присвячені 30-річчю ГО «УАРМА».

Організатори конференції – ГО «УАРМА» (м. Київ), Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (НУОЗ України ім. П.Л. Шупика) (м. Київ), Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС) (м. Київ), технічний провайдер «МедІвент» (м. Київ). Спосіб проведення – онлайн: зареєстровано 789 учасників – лікарів різних спеціальностей, серед яких неврологи, рефлексотерапевти, сімейні лікарі, травматологи, реабілітологи, терапевти, психіатри, психотерапевти, педіатри, ревматологи, гінекологи, гастроентерологи, лікарі спортивної та нетрадиційної медицини, інших спеціальностей з усіх областей України, а також з інших країн – Іспанії, Польщі, Німеччини, Литви, Італії, Китаю.

Святкуючи ювілей ГО «УАРМА», слід згадати основні віхи історії розвитку РТ в Україні. Цей напрям в Україні був започаткований у 1978 р. групою лікарів-науковців, яку очолила професор Євгенія Леонідівна Мачерет. У 1980 р. створено службу РТ, а професора Є.Л. Мачерет призначено головним спеціалістом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) УРСР із РТ. Наказом № 130 МОЗ України від 09.06.1994 р. спеціальність лікаря-рефлексотерапевта внесено до номенклатури лікарських спеціальностей за № 24. В 1992 р. створено громадську асоціацію «Українська Асоціація акупунктури і лазеротерапії» (дата реєстрації 09.12.1992 р., свідоцтво № 368), яку в 2010 р. було перереєстровано й перейменовано на ГО «УАРМА». Наказ № 318 від 29.12.1994 р. «Про подальше удосконалення служби рефлексотерапії в Україні», де були розроблені положення про кабінет РТ, лікаря-рефлексотерапевта, медсестру, молодшу медсестру, став провідним регламентуючим документом діяльності медичних працівників у сфері РТ. Отже, асоціація, створена в 1992 р. за ініціативи та провідної безпосередньої участі члена кореспондента Національної академії медичних наук України, кавалера Ордена Княгині Ольги II ст., доктора медичних наук, професора Євгенії Леонідівни Мачерет й очолювана нею до травня 2011 р., проводить свою статутну діяльність донині. В теперішній час світлої пам'яті професор Є.Л. Мачерет є Поважним Президентом асоціації, а ГО «УАРМА» очолює обрана двома з'їздами рефлексотерапевтів її учениця й послідовниця доктор медичних наук, професор О.Є. Коваленко. Отже, створена ще в 1992 р. ГО «УАРМА», в 2022 р. відзначає свій 30-річний ювілей проведенням зазначеної конференції та фахової школи, які організувала разом із кафедрою сімейної медицини й амбулаторно-поліклінічної допомоги НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС.

Нинішня науково-практична конференція та фахова школа, якими відзначила свій ювілей ГО «УАРМА», охопила широке коло кращих спеціалістів своєї справи як з України, так і зарубіжних країн (Китаю, Польщі, Литви, Канади). На конференції брали участь представники професорсько-викладацького складу провідних вищих навчальних закладів та медичних установ України – НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Національний медичний університет (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), Таврійський національний медичний університет (ТНМУ) ім. В.І. Вернадського (м. Київ), ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ), ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), Полтавський державний медичний університет, Держав-

ний заклад «Український центр реабілітації дітей МОЗ України» (м. Київ), а також державні та приватні заклади – клінічна лікарня «Феофанія» (м. Київ), КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради (КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР), КЛ № 15 Подільського району м. Києва, КНП «ЦПМСД» Паланської сільської ради м. Умані Черкаської обл. і ПП «Фотоніка – Плюс» (м. Черкаси), які надали цікавий лекційно-інформаційний матеріал та майстер-класи, засновані на результатах наукових досліджень і значного практичного досвіду. Як доповідачі виступили професори, доценти, кандидати та доктори медичних і технічних наук, а також практичні лікарі з різних регіонів України й іноземні гості.

Обидва робочі дні заходу передбачали як пленарні засідання конференції, так і майстер-класи фахової школи. Конференцію розпочали зі щирої подяки українським воїнам за їхню мужність та патріотизм, самовідданість і професіоналізм у війні за незалежність нашої країни, що дозволяє іншим людям жити спокійніше, займатися мирною професійною діяльністю, в т. ч. проводити конференції, зокрема як нинішню. Хвилиною мовчання вшанували пам'ять полеглих від війни в Україні бійців та цивільних громадян.

На початку конференції з ювілеєм ГО «УАРМА» привітали високоповажні гості, зокрема **проректор НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Раїса Олександрівна Моїсеєнко; голова ГО «Асоціація фахівців народної та нетрадиційної медицини», доктор медичних наук, професор Тетяна Петрівна Гарник; президент Всесвітньої федерації акупунктури та моксиотерапії (WFAS), професор Лю Баоянь; перший директор Міжнародного центру дослідження психічних розладів Пекінського університету традиційної китайської медицини (ПУТКМ), професор Ту Я; директор ТОВ «Київський інститут традиційної китайської медицини», член українсько-китайської координаційної ради з ТКМ Віталій Самсонов; від імені Української Федерації професійних медичних об'єднань зачитано вітальний лист за підписом його голови, академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора В.В. Камінського.**

Гості з Китаю, звідки виходить коріння сучасної РТ – чжень-цзю (акупунктури і моксиотерапії), відзначили важливою подією нинішню конференцію і факт тривалого існування та діяльності спільноти лікарів в Україні, які сповідують акупунктуру й суміжні методи. Високоповажний гість з Китайської Народної Республіки **голова WFAS, директор Національного технічного комітету зі стандартизації, акупунктури та припікання, консультант у галузі традиційної медицини Всесвітньої**

організації охорони здоров'я професор Лю Баоянь привітав ГО «УАРМА» із 30-річним ювілеєм і підкреслив, що акупунктура й методи китайської медицини мають велике значення в клінічній медицині світу, їхня ефективність перевірена тисячоліттями і перспективи розвитку в майбутньому є беззаперечними. Дуже важливим є те, що в Україні напрямки східної медицини розвиваються, вивчаються науково та впроваджуються в клінічну медицину тощо.

Перший директор Міжнародного центру дослідження психічних розладів ПУТКМ, професор Ту Я, привітавши учасників конференції та поздоровивши ГО «УАРМА» з ювілеєм, розповіла про діяльність зазначеного Міжнародного центру, теоретичні та клінічні дослідження ефективності методів китайської медицини в лікуванні депресивних й інших психічних розладів.

Пленарні засідання розпочалися з доповідей щодо різних методів реабілітації та профілактики, доказовості в РТ: корпоральної, аурикулярної РТ, мануальної РТ, комплексної медикаментозної та немедикаментозної терапії різних захворювань.

Перша доповідь від **президента асоціації, професора О.Є. Коваленко** стосувалася інформації про ГО «УАРМА», здобутки та проблеми за 30-річний період і перспективи на майбутнє. В другій частині доповіді йшлося про відомі й маловідомі дані щодо доказовості в РТ.

Велике значення має правова база щодо розвитку реабілітації в Україні, про що **проректор НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Р.О. Моїсеєнко** надала фахову авторитетну інформацію в своїй доповіді «Зміни в системі медичної реабілітації в Україні: від народження до паліативної допомоги».

Надалі перший день конференції було здебільшого присвячено патології опорно-рухового апарату людини, в т. ч. лікуванню наслідків травм та поранень, де заслухали такі доповіді: «Диференційоване застосування РТ у післяопераційному періоді лікування гриж міжхребцевих дисків у поперековому відділі хребта військовим та цивільному населенню» (Юрик О.Є., д.м.н., професор; Юрик Н.Є., «ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»), «Результати діагностики та особливості застосування мануальної терапії у комплексній реабілітації пацієнтів із хронічною вертеброгенною люмбоішіалгією» (Губенко В.П., д.м.н., професор, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика); «Застосування методу лікування лазером високої інтенсивності ортопедо-травматологічних хворих у військовий час» (Борзих Н.О., д.м.н., Рой І.В., д.м.н., професор; Катюкова Л.Д., лікар ФРМ, Кудрін А.П., старший науковий співробітник ДУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України»; Холін В.В., к.т.н., ПП «Фотоніка – Плюс», м. Черкаси), «Профілактика та корекція захворювань хребта як одне з найактуальніших питань під час війни та в мирний час: як це зробити?» (Євмінов В.В., заслужений винахідник, майстер спорту), «Ранні та віддалені неврологічні наслідки гіперекстензійної травми ший: особливості діагностики та можливості комплексної корекції» (Коваленко О.Є., д.м.н., професор, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС), «Акупунктурний підхід до лікування болю в спині у військових» (Рубаніста М.Є., д.ф.н., клінічна лікарня «Феофанія»), «Мультидисциплінарна реабілітація пацієнтів із попереко-крижовою радикулопатією на основі міжнародної класифікації функціонування» (Совгира С.С., магістр медицини, КНП «ЦПМСД» Паланської сільської ради, м. Умань, Черкаська обл.).

Великий блок матеріалів конференції був присвячений психічному здоров'ю людей під час війни і презентований на другий день роботи конференції.

Як відомо, доказовість у медицині – провідний науковий аспект, без якого сучасне суспільство вже не сприймає чи то діагностичний, чи то лікувальний метод. Тому всі доповіді фахівців містили різний рівень інформації щодо доказовості використаних ними методів. Не секрет, що методи РТ потребують більших фактів доказовості, оскільки ставлення до них серед хворих та лікарів нерідко ще залишається неоднозначним. Отже, доповідь фахівця із КНР – «колиски» цього напрямку – презентувала переконливу інформацію щодо лікувальної ефективності акупунктури «Докази клінічної ефективності акупунктури в лікуванні депресії за допомогою МРТ» (доктор Сун Ян, заступник директора Міжнародного дослідницького центру психічного здоров'я ПУТКМ).

Питанням доказовості присвячені також результати сумісних досліджень українських та литовських учених: «Стислий запис варіабельності ритму серця та аналіз

електрофотонної емісії для об'єктивізації рівня стресу в умовах військового стану» (Мінцер О.П., д.м.н., професор, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика; Потяженко М.М., д.м.н., професор; Невоїт Г.В., к.м.н., доцент, Полтавський державний медичний університет; Бумбліте І.А., д.м.н., професор; Вайнорас А.Л., д.м.н., професор, Литовський університет наук про здоров'я, м. Каунас).

Практичним досвідом у лікуванні різних патологічних змін психічного здоров'я з використанням як немедикаментозних, так і медикаментозних методів поділилися кращі фахівці. «Досвід застосування аурикулотерапії та масажу ТУЙ-НА при посттравматичному стресовому розладі в дорослих та дітей» (Абраменко В.В., к.м.н., ДЗ «Український центр реабілітації дітей МОЗ України», м. Київ), «Медико-психологічна допомога постраждалим від дистресу війни» (Хаустова О.О., д.м.н., професор, НМУ ім. О.О. Богомольця), «Практичне застосування трансцендентальної медитації у лікуванні посттравматичних стресових розладів (ПТСР) у військових та цивільного населення» (Мацишин В.С., молодший науковий співробітник; Кравченко А.М., д.м.н., доцент, ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС), «Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: можливості фармакопрофілактики» (Бурчинський С.Г., національний експерт України в галузі клінічної нейро- і психофармакології, к.м.н., ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»), «Фітозасоби в корекції фаз сну – основа відновлювально-реабілітаційної терапії» (Гарник Т.П., д.м.н., професор; Добровольська Н.А., д.п.н., доцент; Горова Е.В., к.м.н., доцент, ТНМУ ім. В.І. Вернадського), «Можливості корекції емоційних та астенічних розладів пацієнтів у реаліях сьогодення» (Терещенко Л.А., к.м.н., КП «ДОКЛ ім. І.І. Мечникова» ДОР, м. Дніпро).

Оптимізація медичної допомоги при соматичних захворюваннях була представлена доповідями «Альтернативні можливості корекції стану пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту та цукрового діабету в амбулаторній практиці у час невизначеності» (Бабінець Л.С., д.м.н., професор, ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; Сасик Г.М., ГKK «Карпати», м. Трускавець) та «Легенева реабілітація хворих під час війни» (Титова Т.А., к.м.н., доцент, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика).

Фахова школа дозволила учасникам опанувати базові знання та навички в низці питань і містила цікаві майстер-класи спеціалістів різних напрямів: майстер-клас «Лікування депресії за допомогою акупунктури – клінічний вибір акупунктурних точок та методика стимуляції» (доктор Ма Сюєхун, шпиталь Дунфан при ПУТКМ, Китайська Народна Республіка), майстер-клас «Лікування гострого й хронічного тазового болю в цивільного і військового населення за допомогою комбінованого підходу фізіотерапії та акупунктури ТКМ» (Blagoeva E., доктор-фізіотерапевт та голкотерапевт, Beyond Physio Holistic Centre, Торонто, Канада), майстер-клас «Можливості експрес-діагностики та лікування патології

хребта з використанням мікроакупунктурних систем» (Рубаніста М.Є., д.ф.н., клінічна лікарня «Феофанія»), майстер-клас «Можливості застосування м'яких мануальних технік при дистресі та функціональних розладах внутрішніх органів» (Одинцова К.О., сімейний лікар, вісцеральний терапевт, гірудотерапевт, м. Київ), майстер-клас «Швидка допомога в критичних умовах в ракурсі традиційної східної медицини та сучасному науковому обґрунтуванні» (Коваленко О.Є., д.м.н., професор, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС).

Незважаючи на декларований реабілітаційний напрям науково-практичної конференції та фахової школи, організатори нинішніх заходів не змогли, безумовно, не заострити акцент на невідкладній допомозі постраждалим від екстремальних чинників, що дуже важливо в період війни в Україні. Надзвичайно актуальною фаховою інформацією поділився з учасниками конференції колега з Польщі – **ветеран польського військового контингенту в Афганістані, доктор медичних наук Tomasz Sanak** (Медичний коледж Ягеллонського університету, група раннього реагування в університетській лікарні в Кракові, служба екстреної медичної допомоги в Кракові) – «Первинний тріаж (сортування) та допомога пораненим під час терактів на об'єктах цивільної інфраструктури медиком, що опинився в епіцентрі подій. Принципи та алгоритми дій».

Разом з усними доповідями та майстер-класами був представлений блок стендових доповідей від фахівців різних спеціальностей.

Отже, узагальнюючи здобутки роботи дводенних заходів науково-практичної конференції та фахової школи, слід зазначити, що ГО «УАРМА» за свої 30 років пройшла плідний шлях, про який доведено інформацію як теоретично, так і практично рівнем цих науково-освітніх заходів, де великі розділи матеріалів конференції присвячувалися теоретичним аспектам РТ і традиційній східній медицині, дослідженням доказової бази РТ, реабілітації хворих, особливо в умовах війни, із проблемами опорно-рухового апарату, больових синдромів, ПТСР, при дистресі, розладах сну, поліморбідній патології тощо.

На основі обговорення актуальних питань і проблем медичної реабілітації в Україні слід зробити висновок, що реабілітаційно-профілактичний напрям у сучасній медицині світу та в Україні не втрачає свого значення, а заслуговує ще більшої уваги. Питання медичної реабілітації та профілактики особливо гостро постає під час війни, яка спіткала Україну, і не втратить свого значення навіть у віддаленому періоді після її закінчення. Саме тому не слід недооцінювати реабілітаційний потенціал РТ та суміжних методів при ушкодженнях внаслідок війни: фізичних і психологічних травмах, неврологічних – найбільш інвалідізуючих розладах, у найпоширенішій сфері медичної допомоги – сімейній медицині, отже, вони мають застосовуватися ще ширше.

За результатами роботи конференції та фахової школи після обговорення науково-практичних проблем, перспектив інтеграції методів РТ до системи реабілітації хворих і профілактики різних захворювань, зокрема в діяльності лікарів загальної практики / вторинної ланки, було ухвалено резолюцію та запропоновано продовжувати справу фундаторів РТ в Україні – подальше вивчення, удосконалення, впровадження в практичну медицину лікарів первинної та вторинної ланок медичної допомоги методів РТ, інших способів і методів реабілітації, а також перелік інших питань, які б сприяли розвитку РТ в Україні:

- підготовка кадрів із питань РТ, реабілітації, розробка програм та проведення циклів тематичного удосконалення і тематичних семінарів;
- підготовка навчально-методичної літератури з РТ;
- провідним фахівцям із РТ та членам асоціації ГО «УАРМА» слід брати участь в атестації лікарів-рефлексотерапевтів;
- проведення наукових досліджень щодо вивчення ефективності методів реабілітації та РТ при різноманітних захворюваннях у разі їхнього застосування на різних рівнях медичної допомоги, особливо в умовах та наслідках війни;
- співпраця з громадськими, навчальними науковими та державними адміністративними закладами й організаціями: з організаторами охорони здоров'я на місцях, головними обласними позаштатними спеціалістами з РТ, однопрофільними кафедрами з викладанням РТ;
- розвиток міжнародного співробітництва в галузі реабілітації, РТ, традиційної східної медицини, презентування української РТ на різних тематичних світових заходах;
- пропаганда знань з реабілітації та РТ на різних ланках медичної допомоги в засобах масової інформації;
- регулярне проведення науково-практичних конференцій із залученням іноземних фахівців цього напрямку, результати яких необхідно висвітлювати в ЗМІ та науково-практичних виданнях;
- надання благодійної допомоги в різних формах (медична, фінансова) військовим і людям, які постраждали від війни.

Відкрий спокій



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/17455/01/01 та UA/17455/01/02 від 30.05.2019

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

О.Я. Міщенко, д.ф.н., професор, Н.В. Бездітко, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Есциталопрам – антидепресант нової генерації: від наукових даних до практичного використання

Кожному з нас добре відома істина, що найдорожчим скарбом у житті є здоров'я, при цьому фізичний та психологічний стани – однаково вагомі складові загального здоров'я і добробуту. Однією з важливих проблем охорони здоров'я та суспільства загалом є депресія – захворювання, що характеризується постійним пригніченим станом, втратою інтересу до будь-якої діяльності, що зазвичай приносить задоволення, а також нездатністю виконувати повсякденні справи протягом щонайменше 2 тиж. Вважається, що депресія може виникнути в будь-якої людини незалежно від статі, економічного стану або рівня освіти [1-3]. В усьому світі, за оцінками фахівців, на депресію страждають ≈280 млн осіб, або 3,8% населення [4]. Вона є однією з найпоширеніших психічних патологій та основною причиною інвалідності у всьому світі [5].

В загальній медичній практиці частота депресій сягає 22-33%. Депресивні розлади (ДР) часто супроводжують хронічні неінфекційні захворювання (ХНІЗ), як-от серцево-судинні (ССЗ), хронічні респіраторні, а також цукровий діабет (ЦД). Серед пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу до лікарів, котрі надають первинну медичну допомогу, ДР мають 17% осіб. У хворих із ХНІЗ депресія виявляється в 2-4 рази частіше, ніж у популяції. Майже 80% пацієнтів із депресією лікуються в лікарів загальної практики, в сімейних лікарів – щодо інших захворювань [1, 6, 7].

Ситуація, що зараз склалася в Україні, негативно позначається на стані психосоматичного здоров'я практично всіх верств населення. Повномасштабна воєнна агресія, небачена жорстокість агресора щодо мирного населення, примусове переміщення та пов'язані з ними негаразди, як-от бідність, безробіття, соціальна ізоляція, значно підвищують уразливість до психосоціального стресу і сприяють поширеності психічних розладів. Депресія, тривога, постстресові розлади спостерігаються орієнтовно в 30% населення. Загалом психологічної підтримки, за оцінкою Міністерства охорони здоров'я України, в подальшому потребуватимуть ≈15 млн громадян, при цьому спостерігатимуться такі найчастіші стани, як депресія, тривожність, безсоння [8, 9]. Безумовно, ці стани, як завжди, часто поєднуюватимуться із ХНІЗ, а пацієнти звертатимуться до лікарів загальної практики – сімейної медицини. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує спільне ведення пацієнта із ХНІЗ лікарем-інтерністом та фахівцем із психічного здоров'я [8, 10]. Водночас у реальному житті більшість осіб із депресією звертаються саме до сімейного лікаря, а певна частка самостійно встановлює діагноз та лікується самотужки або, в кращому випадку, користується порадами фармацевта. Згідно з результатами дослідження компанії Gradus Research, з початку широкомасштабної війни 57% українців зазнали психічних розладів, із них лише 13% зверталися по професійну медичну допомогу. Для терапії ДР використовуються антидепресанти (АД), споживання яких у першому півріччі 2022 р. зросло на 32% [9].

З огляду на вищезазначену інформацію для якнайранішого менеджменту симптомів депресії актуальним є пошук шляхів медикаментозної терапії, яка може використовуватися як у психіатричній, так і в загальномедичній практиці, є одночасно ефективною, безпечною, економічно доцільною, простою та зрозумілою [8].

У цьому плані таким критеріям більшою мірою відповідають АД останніх генерацій – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Біологічні механізми розвитку ДР на клітинному й молекулярному рівнях через свою складність та гетерогенність, що визначаються генетичними факторами і факторами зовнішнього середовища, на жаль, дотепер остаточно не з'ясовані. Це суттєво ускладнює розробку ліків для патогенетичної фармакотерапії депресії, адже ймовірність створення високоефективного й одночасно безпечного лікарського препарату (ЛП) для лікування неінфекційних захворювань буде вищою тоді, коли патогенез таких лікарських засобів вивчатиметься детальніше. Саме патогенетична терапія, спрямована на усунення або гальмування механізмів розвитку неінфекційних захворювань, є найефективнішою.

Наявні наукові дані обґрунтовують декілька гіпотез складного та мультифакторного патогенезу ДР. Розглянемо ключові положення тих, що найбільше пов'язані з механізмом дії сучасних АД.

Гіпотези патогенезу ДР

Теорія дефіциту моноамінів є першою і на сьогодні найпоширенішою гіпотезою, котра розглядає ДР як захворювання дефіциту моноамінів, за якого низькі рівні моноамінів у синаптичній щілині – серотоніну, норадреналіну та/або дофаміну – лежать в основі депресивних симптомів. Відповідно до цієї гіпотези ліки, які

підвищують концентрацію моноамінів у синаптичній щілині, повинні мати антидепресантні властивості; зусилля фармакологів багато років були спрямовані на створення саме таких ЛП [11, 12].

Теорія дефіциту моноамінів при ДР підтверджується експериментальними та клінічними даними, проте вона не може пояснити того, чому АД не діють відразу, а надають відтермінований на 2-4 тиж ефект. Саме тому існують її модифікації.

Суть **рецепторної модифікації моноамінової гіпотези** ДР є такою: у відповідь на дефіцит моноамінів відбувається компенсаторне збільшення кількості (чутливості) рецепторів. АД збільшує концентрацію моноаміну, в результаті чого кількість (чутливість) рецепторів зменшується. Внаслідок цього на рівні постсинаптичних рецепторів розвивається толерантність до гострих побічних ефектів; на рівні пресинаптичних рецепторів реалізується антидепресивна дія АД. Зменшення кількості (чутливості) рецепторів потребує певного часу, отже, дія АД є відтермінованою.

Порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі – головної стрес-системи нашого організму – розглядається як одна з важливих причин виникнення ДР [13].

Теорія нейропластичності останнім часом набуває все більшого поширення, адже пояснює відтермінований вплив дії АД [14]. Під нейропластичністю слід розуміти здатність мозку зазнавати певних змін у відповідь на зовнішні та/або внутрішні стимули. Ці зміни можуть візуалізуватися на структурному (кількість



О.Я. Міщенко



Н.В. Бездітко

нейронів, розгалуженість дендритних відростків, щільність і морфологія дендритних шипиків, кількість синаптичних контактів, рівні синаптичних білків), а також функціональному рівні (наприклад, синхронна відповідь нейронів різних відділів мозку) [12, 14, 15]. Важливу роль у процесах нейропластичності відіграє специфічний білок із класу цитокінів – мозковий нейротрофічний фактор (BDNF). Він виявляється переважно в нейрональних клітинах, а також клітинах глії. BDNF діє на певні нейрони центральної та периферичної нервової системи, сприяє формуванню, диференціації, виживанню нових нейронів і синапсів під час розвитку, а також збільшує чисельність синаптичних контактів, створює відповідні умови для виживання нейронів дорослого мозку. В головному мозку BDNF активний у гіпокампі, корі та передньому мозку – ділянках, які піддаються змінам при ДР. За ДР відбувається порушення внутрішньоклітинного каскаду нейрохімічних реакцій на рівні вторинних месенджерів, що контролюють експресію певних генів. Одним із таких є ген, який кодує синтез білка BDNF. Стрес спричиняє репресію гена, зменшує синтез BDNF, що, своєю чергою, сприяє розвитку ДР. Вважається, що саме здатність окремих АД впливати на синтез нейротрофічного білка BDNF відіграє важливу роль у прояві антидепресивної дії [16-19].

Теорія мікроглії – ще одна гіпотеза для пояснення відтермінованої дії АД (активно розробляється останнім часом). Вона стосується не нейронів, а інших клітин мозку, а саме мікроглії. Мікроглія – це первинні імунні клітини центральної нервової системи, схожі на периферичні макрофаги. Клітини мікроглії характеризуються функціональною різноманітністю: контролюють мікрооточення нейронів очищенням його від апоптотичних клітин шляхом фагоцитозу, регулюють синаптичну пластичність, збереження синаптичних контактів. Мікроглія здатна реагувати на ушкоджувальний вплив щодо клітин мозку (травми, інфекції, тривалий стрес) розвитком нейрозапалення шляхом вивільнення запальних цитокінів та відіграє важливу роль у завершенні запальної реакції виробленням протизапальних цитокінів [19, 20]. Вважається, що нейрозапалення та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь функціонують скоординовано та відіграють певну роль у виникненні ДР [22, 23].

Теорія нейрозапалення, опосередкованого мікроглією, поєднує всі вищезазначені теорії: дефіцит моноамінів, вплив на нейропластичність та порушення координації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [22, 23].

Отже, можна припустити, що ефективність та особливості клінічної дії різних АД можуть бути пов'язані з їх неоднаковим впливом на різні відомі ланки патогенезу ДР.

Класифікація АД за механізмом дії ґрунтується на теорії дефіциту моноамінів при ДР і розподіляє наявні ЛП на декілька груп (табл. 1) [24].

Продовження на стор. 34.

О.Я. Міщенко, д.ф.н., професор, Н.В. Бездітко, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Есциталопрам – антидепресант нової генерації: від наукових даних до практичного використання

Продовження. Початок на стор. 33.

Препарати кожної групи по-різному впливають на різні моноаміни, отже, мають особливості клінічних ефектів та виразності побічних реакцій.

Упродовж останніх десятиліть кількість препаратів групи АД значно зросла і головною метою створення нових був пріоритет безпеки та переносимості (рис. 1).

За наявності значної кількості препаратів проблема вибору, оптимального для лікування конкретного хворого, є досить складною. Саме тому знання особливостей та переваг того чи іншого препарату є запорукою їхнього успішного застосування на практиці.

СІЗЗС наразі найчастіше використовуються в терапії депресій. У національних та міжнародних настановах вони рекомендовані як терапія першої лінії для більшості пацієнтів із великою депресією [1, 2]. СІЗЗС не поступаються «класичним» АД за ефективністю, але мають порівняно з ними переваги за переносимістю, що пов'язано з більш вибірковою впливом на динаміку рівня різних моноамінів та їхніми фармакокінетичними особливостями, зокрема впливом на активність печінкових ферментів (табл. 2). Останнє визначає можливість їхнього безпечного використання в поєднанні з іншими препаратами, призначеними для лікування супутньої хвороби.

Провідний механізм дії – блокада зворотного захоплення серотоніну – є загальним для всіх СІЗЗС, проте між препаратами існують суттєві відмінності за своїми клініко-фармакологічними ефектами та профілем безпеки. Ці відмінності пов'язані з додатковими механізмами дії та особливостями фармакокінетики окремих СІЗЗС.

Есциталопрам – препарат нового покоління групи СІЗЗС

Есциталопрам був введений на фармацевтичний ринок у рекордно стислі терміни (впродовж 3,5 років) і схвалений Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) у 2002 р. Це стало можливим тому, що есциталопрам створено на основі добре вивченого циталопраму на ґрунті наукової теорії про стереоізомерію. Сьогодні добре відомо, що значна кількість лікарських речовин мають стереоізомери – молекулярні структури з однаковими атомами та характером зв'язків, проте по-різному орієнтованими в просторі. Для багатьох лікарських речовин доведена різна фармакологічна активність стереоізомерів і створені препарати, що відрізняються саме ізомерним складом (наприклад, цетиризин та левоцетиризин, кетопрофен і декскетопрофен). Циталопрам, що з'явився на фармацевтичному ринку в 1989 р., являє собою рацемат (тобто суміш) S-стереоізомерів (лівобічна версія) та R-стереоізомерів (правобічна версія). В дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було доведено, що здатність інгібувати зворотне захоплення серотоніну в S-ізомера є у 100 разів вищою, ніж у R-ізомера, у зв'язку із чим R-ізомер не має корисної дії при лікуванні депресії. Крім того, неактивний R-ізомер спроможний протидіяти активності S-ізомера, адже здатен займати його місце в зворотному захопленні серотоніну. Отже, циталопрам – суміш активного S- та неактивного R-стереоізомерів, а есциталопрам містить винятково активний S-стереоізомер, що відображено в назві ЛП. Різний склад ізомерів становить основу для фармакологічних та клінічних відмінностей між циталопрамом та есциталопрамом [24-28].

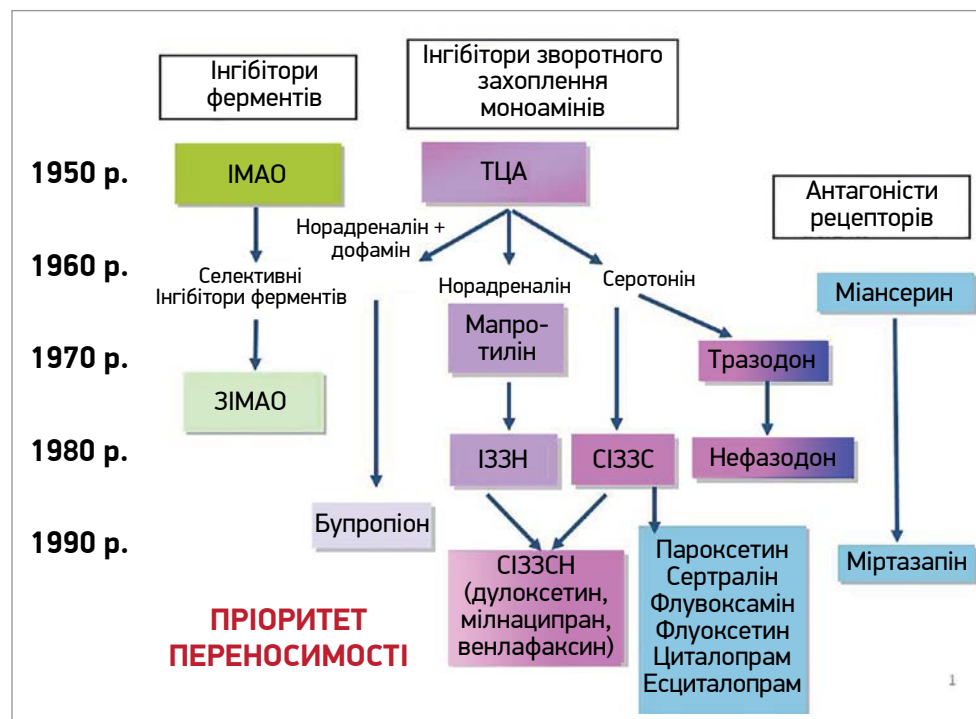


Рис. 1. Еволюція створення АД

Механізм дії есциталопраму

Механізм дії есциталопраму має вагомий відмінності від інших СІЗЗС. Оскільки саме механізм – основа властивостей будь-якого лікарського засобу, в есциталопраму є важливі особливості порівняно із ЛП цієї групи.

Усі СІЗЗС мають один і той самий субстрат для фармакологічного впливу – білок-транспортсеротоніну (Serotonin transporter, SERT). Фізіологічною функцією білка SERT є зворотне захоплення і транспорт нейромедіатора серотоніну із синаптичної щілини назад у пресинаптичний нейрон, з якого він був виділений. СІЗЗС зв'язуються із SERT, що призводить до порушення його здатності транспортувати серотонін усередину нейрона і підвищення рівня серотоніну в позаклітинному просторі синаптичної щілини. Встановлено, що білок SERT має два типи ділянок (сайтів) зв'язування, взаємодія з якими змінює його здатність до транспорту серотоніну. Це ортостеричний (первинний) та алостеричний сайт. Більшість СІЗЗС зв'язуються з ортостеричним сайтом, що спричиняє певне інгібування функції SERT. Есциталопрам здатний зв'язуватися як з ортостеричними, так і з алостеричними сайтами зв'язування SERT (рис. 2). Цей унікальний механізм дозволяє есциталопраму здійснювати повніше та стійкіше інгібування зворотного транспорту серотоніну до пресинаптичного закінчення нейрона, що призводить до його більш високих позаклітинних рівнів [28, 29]. Щоб підкреслити цю суттєву відмінність у механізмі дії, у рекомендаціях Канадської мережі з лікування розладів настрою та тривоги (CANMAT) есциталопрам відносять до окремої підгрупи

АД – алостеричний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (АІЗЗС) [30, 31].

Вплив есциталопраму на механізм розвитку депресії не обмежується блокуванням SERT та зменшенням зворотного захоплення серотоніну.

За допомогою низки досліджень виявлено здатність есциталопраму впливати на другу важливу ланку розвитку депресії – нейропластичність. На моделі депресії у тварин показано статистично достовірне збільшення BDNF у сироватці крові та тканинах головного мозку [32]. Доведено, що есциталопрам не лише підвищував рівень BDNF у нейронах тих відділів головного мозку, що беруть участь у розвитку депресії (гіпокамп, лобова частина), а й достовірно збільшував кількість дендритів, їхню розгалуженість та міжнейронні зв'язки у цих відділах, що підтверджувалося гістоморфологічними даними [33]. В клінічних дослідженнях на тлі лікування есциталопрамом продемонстровано достовірне збільшення рівня BDNF у сироватці літніх пацієнтів із депресією та встановлено чіткий взаємозв'язок цього підвищення з позитивною динамікою симптомів захворювання [34]. У хворих із посттравматичним стресовим розладом і низьким рівнем BDNF спостерігався найвираженіший клінічний ефект есциталопраму [35]. З огляду на наявні дані про вплив есциталопраму на нейропластичність низка авторів пропонує розглядати рівень BDNF у сироватці як маркер для прогнозування його ефективності в пацієнтів із депресією [34, 36].

Наразі також наявні дані, що підтверджують дію есциталопраму на ще одну можливу ланку патогенезу депресії – стан мікроглії та опосередковане нею нейрозапалення. Так, на тваринах показано

модулювальну дію есциталопраму на кількість клітин мікроглії [33], а в хворих із депресією на тлі успішного лікування есциталопрамом спостерігалось зниження маркерів запалення [37, 38].

Отже, есциталопрам має багатогранний механізм дії, поєднуючи властивості АД і нейропротектора, що принципово виокремлює його серед інших СІЗЗС.

Сприятливі фармакокінетичні особливості та незначний вплив есциталопраму на активність ізоферментів Р450 поряд з унікальним механізмом дії обґрунтовує доцільність його використання в широкому кола пацієнтів із депресією.

До його сприятливих фармакокінетичних особливостей належать:

- ✓ добре всмоктування та висока біодоступність (80%) при пероральному прийомі, що не залежать від прийому їжі;
- ✓ легкість проходження через гематоенцефалічний бар'єр;
- ✓ біотрансформація в печінці з утворенням метаболітів, що мають украй низьку фармакологічну активність;
- ✓ низький потенціал лікарської взаємодії;
- ✓ відсутність клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці в підлітків, людей похилого віку і пацієнтів із печінковою недостатністю порівняно зі здоровими молодими людьми, що не потребує коригування дози для цих груп хворих [39, 40].

Доказова база ефективності есциталопраму

Основними цілями антидепресивної терапії є повне усунення симптомів; повернення активності на рівень до захворювання; профілактика загострень чи поновлення симптоматики. Різні ЛП групи СІЗЗС порівнюються між собою за ефективністю відповідно до досягнення цих цілей.

Доказова база ефективності наразі є важливою характеристикою будь-якого ЛП. АД вважається ефективнішим, якщо наявні хоча би два подвійні сліпі рандомізовані клінічні дослідження (РКД), за результатами яких він є кращим за первинним показником ефективності, ніж препарат порівняння [28]. Для есциталопраму таких досліджень проведено значно більше. Загалом вивченню різних клінічних аспектів його застосування присвячено 664 РКД, 435 з яких уже завершено (з проаналізованими результатами) [41]. Відповідно до принципів доказової медицини до 1 рівня доказів (висока якість) належать систематичні огляди або метааналіз декількох РКД.

Есциталопрам широко порівнювався з іншими АД у метааналізах та систематичних оглядах за ефективністю і безпекою застосування. Так, монотерапія ним великого ДР (ВДР) проаналізована в об'єднаному аналізі результатів 4 РКД за участю 649 пацієнтів. Есциталопрам продемонстрував клінічно значущу відповідь на терапію в 76,9, 63,7 та 63,0% при легкій, середній, середньотяжкій формі захворювання, а також тривалу ремісію в 64,0, 41,6, 27,2% пацієнтів відповідно. За шкалою загального клінічного враження (Clinical global impression scale, CGI) значне поліпшення стану відзначено у 86,7%. Висока ефективність есциталопраму поєднувалася з хорошою переносимістю та безпекою – впродовж 6 міс лікування від нього відмовилися лише 3,39% пацієнтів [42].

На підставі аналізу 10 досліджень за участю 2687 хворих із ВДР було встановлено, що есциталопрам має значно вищий загальний ефект лікування, частоту відповіді та частоту ремісії порівняно з усіма препаратами порівняння, в т. ч. пароксетином і сертраліном [43].

У подальшому метааналізі, під час якого порівнювали есциталопрам з активним контролем, у т. ч. СІЗЗС (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін) і СІЗЗСН (венлафаксин, дулоксетин), за участю 4549 пацієнтів у 16 РКД есциталопрам знову виявився значно ефективнішим за частотою відповіді та ремісії [44]. Провідні позиції він також мав

Таблиця 2. Характеристика СІЗЗС

Препарати	Інгібування зворотного захоплення			Стимуляція 5-HT _{2C}	Блокада рецепторів		Інгібування ізоферментів цитохрому Р450
	Серотонін	Норадреналін	Дофамін		М-холінових	Н1-гістамінових	
Пароксетин	+				+		+
Сертралін	+		+				
Флувоксамін	+				++		++
Флуоксетин	+	+		+	+++		++++
Циталопрам	+					+	
Есциталопрам	+						

Примітка: 5-HT_{2C} – серотонінові рецептори.

у великому мережевому метааналізі 522 випробувань за участю 116 477 хворих щодо порівняльної ефективності та переносимості 21 АД [45].

В експериментальних дослідженнях доведено сприятливий вплив есциталопраму на процеси нейропластичності та нейрогенезу, насамперед у корі й гіпокампі, які відіграють значну роль у розвитку як депресивних, так і когнітивних розладів. Поєднання властивостей АД та нейропротектора може бути одним із критеріїв вибору есциталопраму в лікуванні постінсультної депресії [46]. Це підтверджується даними метааналізу 51 РКД, за результатами якого есциталопрам виявився найкращим серед 9 АД і асоціювався зі швидшим усуненням депресії [47]. Його позитивний вплив на перебіг постінсультної депресії у поєднанні з високою безпекою підтверджено в останньому метааналізі, який включав РКД до травня 2021 р. [48]. Існують дані, що есциталопрам, який призначається впродовж раннього терміну після інсульту, профілактує депресію та сприяє відновленню функції нервової системи [49].

Крім ВДР, есциталопрам слід розглядати як препарат першого вибору і за інших станів, для яких існують докази його ефективності та безпеки. Так, за результатами метааналізу 41 РКД щодо 11 АД при лікуванні генералізованого тривожного розладу есциталопрам показав найкращу ефективність [50]. Об'єднаний аналіз 87 досліджень, що включають загалом 12 800 учасників і 12 класів препаратів, був проведений нещодавно з метою визначення класів препаратів та окремих СІЗЗС із високими показниками ремісії, а також низьким ризиком небажаних явищ при лікуванні панічного розладу. За результатами цього дослідження серед СІЗЗС есциталопрам поряд із сертраліном асоціювався з високою ремісією та низьким ризиком небажаних явищ [51].

Безпека есциталопраму

Безпека есциталопраму, як і будь-якого ЛП, є не менш важливою характеристикою, ніж ефективність. Для АД цей аспект особливо важливий, оскільки лікування має проводитися тривало, а прояви навіть незначної побічної дії можуть призводити до відмови від терапії та погіршення стану. Існування зв'язку між селективністю впливу на зворотне захоплення серотоніну та рівнем безпеки СІЗЗС дозволяє розглядати есциталопрам як один із найбезпечніших представників цієї групи препаратів [28, 52]. При лікуванні депресій, тривожних розладів він перевершував за цим критерієм (кількість та вираженість побічних реакцій, кількість випадків відмови від лікування) СІЗЗСН (венлафаксин, дулоксетин), СІЗЗС (флуоксетин, пароксетин) і навіть циталопрам (у якому наявні помірно виражені гістаміноблокувальні властивості, що практично відсутні в есциталопраму) [44, 45, 48, 50].

У вищезазначених метааналізах ефективність есциталопраму вивчалася паралельно з безпекою його застосування. Побічні ефекти за його прийому відзначалися досить рідко (зазвичай на початку лікування), характеризувалися слабкою або помірною вираженістю, переважно проходили після 2 тиж терапії та вкрай рідко були причиною відмови від терапії. Особливо слід зазначити, що ризик розвитку побічних ефектів під час лікування есциталопрамом залежить від тривалості його прийому [28, 53-55].

Можливості застосування есциталопраму в пацієнтів особливих категорій – важлива складова клінічної ефективності. Висока селективність та особливості фармакокінетики забезпечують низький потенціал лікарської взаємодії, отже, доцільність застосування в коморбідних пацієнтів [56]. У хворих старшого віку найрозповсюдженішими є ССЗ, ЦД 2 типу, хронічні хвороби легень, онкологічні захворювання. Всі ці хвороби потребують постійної медикаментозної терапії, тому питання раціонального вибору АД є украй актуальним.

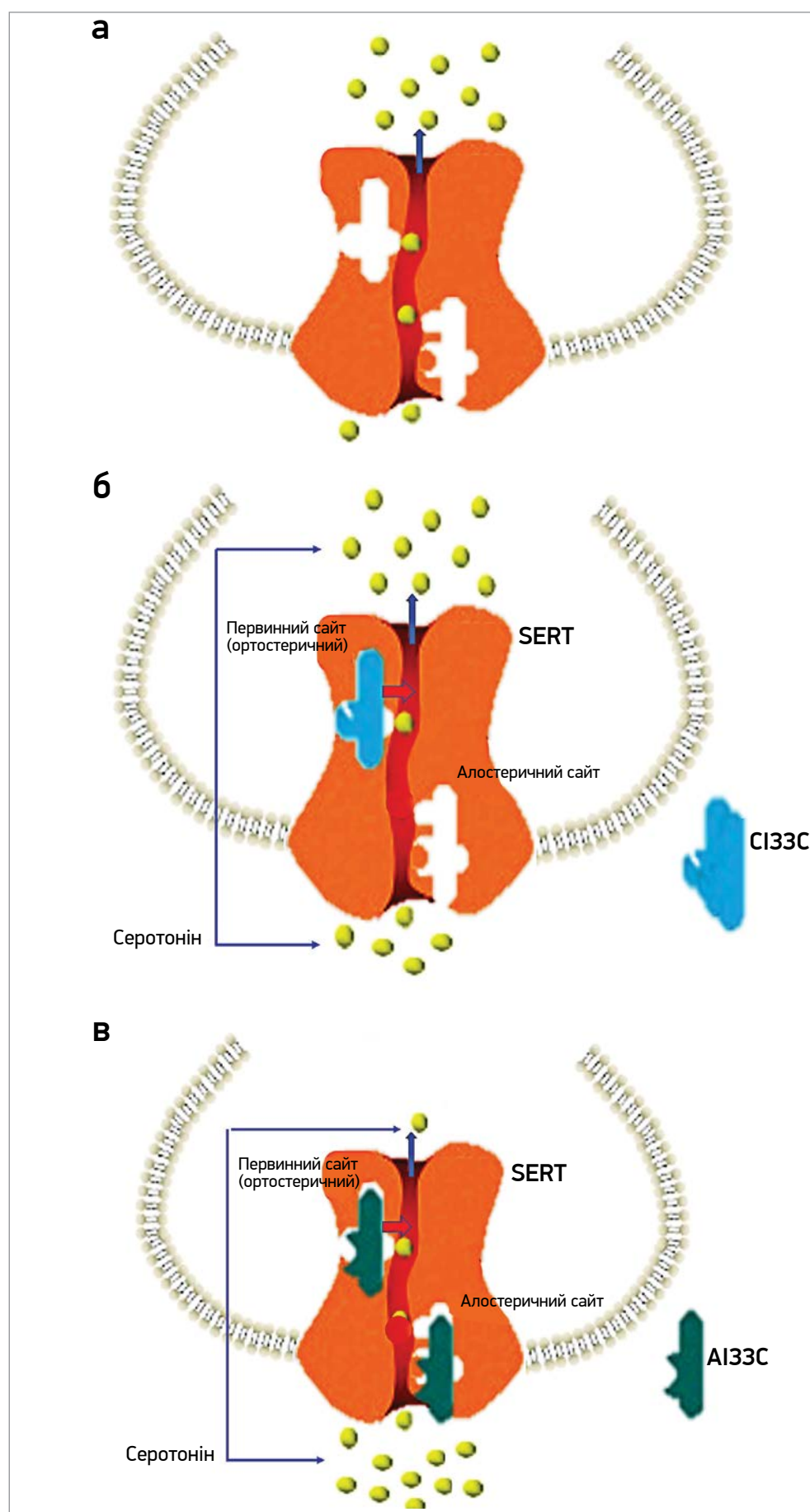


Рис. 2. Модель дії СІЗЗС (модифіковано за Sanchez C. et al., 2014)

Примітки: SERT розташований на серотонінергічних нейронах і має первинний (ортостеричний) та алостеричний сайти зв'язування, взаємодія з якими зумовлює збільшення позаклітинного рівня серотоніну; а) без препаратів-інгібіторів SERT виконує свою транспортну функцію, видаляючи позаклітинний серотонін; б) СІЗЗС, як-от сертралін, не здатні зв'язуватися з алостеричним сайтом, отже, їхня дія щодо підвищення позаклітинного рівня серотоніну опосередковується тільки через первинний сайт; в) АІЗЗС, як-от есциталопрам, зв'язуються як із первинними, так і з алостеричними сайтами, що спричиняє вираженіше збільшення позаклітинного рівня серотоніну.

Клінічні дослідження, проведені останніми роками, надають вагомі докази доцільності використання в коморбідних пацієнтів саме есциталопраму.

У великому мережевому метааналізі 12 РКД вивчалися короткострокові ефекти лікування різними АД на тяжкість депресії та рівень HbA1c у пацієнтів із депресією на тлі ЦД 2 типу. Порівнювали есциталопрам, агонелатин, циталопрам, флуоксетин, нортриптилін, пароксетин, сертралін, вортиоксетин, відсутність антидепресивної терапії та плацебо. Результати аналізу довели, що есциталопрам не лише перевершував усі препарати порівняння за антидепресивним ефектом, а й чинив сприятливу дію на показники глікемії [57]. Отримані дані підтвердили результати попереднього метааналізу 16 РКД, у якому за впливом на глікемію есциталопрам перевищував як плацебо, так і препарати порівняння групи СІЗЗС [58].

Відомо, що депресія в пацієнтів із ССЗ пов'язана з поганим прогнозом. Водночас одним із побічних ефектів СІЗЗС є подовження інтервалу QT [59]. Оновлена інформація за останні 5 років свідчить про те, що есциталопрам подовжує інтервал QT меншою мірою, ніж інші психотропні препарати [60]. Ці дані узгоджуються з результатами вивчення ризику негативних реакцій з боку серцево-судинної системи при прийомі СІЗЗС. Метааналіз 15 випробувань, що включають 1432 літніх пацієнтів із депресією, продемонстрував явні переваги есциталопраму порівняно з іншими СІЗЗС. Ряд СІЗЗС щодо серцево-судинної безпеки від більш безпечного до менш безпечного був таким: есциталопрам > сертралін > циталопрам > пароксетин > флуоксетин [61]. Також важливо відзначити, що есциталопрам має сприятливий профіль взаємодії зі статинами [62].

Як препарат вибору есциталопрам рекомендується для профілактики та лікування депресії в онкологічних хворих, у т. ч. у дітей та підлітків з онкопатологією [63, 64].

Існує величезна щораз вища потреба у вирішенні проблеми геріатричних розладів психічної діяльності. Дослідження останніх років дозволяють розглядати есциталопрам як перспективний препарат для корекції психоневрологічних симптомів деменції. Його перевагами в цього контингенту є ефективність, безпечність, можливість застосування в різних дозах, відсутність змін фармакокінетики в літньому та старечому віці, можливість спільного застосування з більшістю ЛП, економічна доступність [65-67].

Економічна доцільність застосування ЛП у сучасних умовах набуває все більшого значення, при цьому не слід змішувати поняття вартості препарату та витрат, потрібних для досягнення бажаних результатів лікування. Проведені в різних країнах дослідження підтверджують фармакоекономічні переваги есциталопраму перед іншими СІЗЗС, що є додатковим аргументом для його вибору [68-72].

З огляду на вищезазначене стає зрозумілим, чому есциталопрам входить до переліку життєво необхідних препаратів ВООЗ [73] і вже не один рік є лідером продажів [9, 74].

ВИСНОВКИ

Отже, аналіз останніх наукових та клінічних даних дозволяє визначити переваги та відмінності есциталопраму від інших СІЗЗС:

- ✓ ексклюзивний механізм дії, що поєднує вплив на всі відомі ланки патогенезу депресій;
- ✓ поєднання антидепресивної та нейротрофічної дії;
- ✓ відсутність вікових змін фармакодинаміки та фармакокінетики (можливість широкого застосування в пацієнтів літнього та старечого віку);
- ✓ можливість застосування фіксованої дози (добової та курсової) або мінімальна необхідність її титрування;
- ✓ широта клініко-фармакологічного спектра – ефективність за різних клінічних форм депресій (БДР, депресії у соматичних пацієнтів, ТДР);
- ✓ безпека – мінімальна частота розвитку побічних ефектів, зокрема відсутність серйозних побічних реакцій;
- ✓ мінімальний ризик лікарських взаємодій з іншими ЛП (безпека застосування в коморбідних пацієнтів);
- ✓ фармакоекономічна доцільність.

На українському фармацевтичному ринку представлено декілька препаратів есциталопраму. Один із них – **Гіацинтія** виробництва АТ «Київський вітамінний завод». **Гіацинтія** випускається у формі таблеток, що містять 10 і 20 мг оксалату есциталопраму, вони повністю відповідають стандартам Європейського союзу. **Гіацинтія** має досвід клінічного використання в Україні впродовж кількох років, є одним із найдоступніших препаратів есциталопраму на українському фармацевтичному ринку.

Слід пам'ятати, що в Україні АД належать до рецептурних препаратів; їх повинні призначати кваліфіковані психіатри. Водночас лікування легких і помірно виражених депресій у більшості країн Європи та Північної Америки проводиться лікарями, які надають первинну медичну допомогу (лікарями загальної практики – сімейними лікарями, терапевтами) й лікарями-спеціалістами (неврологами, кардіологами, гастроентерологами), а не лікарями-психіатрами. В реаліях сьогодення істотний спектр проявів депресій має відношення до практики сімейного лікаря і саме він вирішує те, в якому обсязі надавати допомогу відповідно до чинного протоколу [1]. Сподіваємося, що наданий нами оглядовий матеріал допоможе лікарям у вирішенні складного питання вибору ЛП із групи АД для конкретного хворого.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

Можливості цитиколіну в запобіганні віковим змінам: фармакологічні характеристики, вплив на когнітивні показники, нейропротекторні ефекти

Населення світу старіє: майже в кожній країні спостерігається зростання кількості та частки людей похилого віку. Прогнози Організації Об'єднаних Націй про перспективи світового народонаселення показують, що до 2050 року 1 зі 6 людей (16%) у світі матиме вік >65 років (World Population Prospects, 2019). Очікуваним викликом старіння населення є підвищення рівня проблем зі здоров'ям, пов'язаних із віковими змінами, як-от зниження когнітивних функцій.

Хоча вік – важливий провісник зниження когнітивних здібностей, цей процес є складною взаємодією багатьох сприяючих факторів, у т. ч. демографічних, генетичних, соціально-економічних, екологічних параметрів і параметрів харчування (Dominguez L.J. et al., 2018). Сьогодні, на жаль, відсутні ефективні фармацевтичні методи лікування вікового зниження когнітивних функцій, що підкреслює важливість стратегій профілактики цих станів. Існує значна кількість доказів того, як окремі речовини та біологічно активні сполуки можуть впливати на зниження когнітивних функцій, пов'язане з віком (Prince M. et al., 2014).

Однією з найперспективніших біологічно активних сполук є цитиколін – фармацевтична форма ендогенної сполуки цитидин-5'-дифосфат (CDP)-холіну; це один із препаратів, які найчастіше призначають для лікування когнітивних розладів у кількох європейських країнах (Secades J.J. et al., 1995; Hurtado O. et al., 2011). Як показано в різних експериментальних дослідженнях, цитиколін має нейропротекторні властивості, підвищує інтрасинаптичну концентрацію ацетилхоліну, сприяє синтезу фосфоліпідів, позитивно впливає на стан нейронів (Fioravanti M. et al., 2004; Cakir A. et al., 2022).

Докази ефективності цитиколіну

CDP-холін є водорозчинною сполукою з біодоступністю ≥90%. Екзогенний CDP-холін

(введений як перорально, так і внутрішньовенно) гідролізується, поглинається у вигляді цитидину та холіну й повторно синтезується в мозку за допомогою специфічного ферменту (Secades J.J. et al., 2011). У плазмі крові спостерігаються два піки – через 1 та 24 год після прийому.

Загальні докази ефективності CDP-холіну на функцію пам'яті та поведінку (щонайменше в коротко- і середньостроковій перспективі) були показані в огляді групи лікарів під керівництвом доктора P. Fioravanti у 2005 році. До цього огляду було включено 14 досліджень; учасники спостерігалися в них від 20 днів до 12 міс. Учені з'ясували, що вирішальним моментом стала тривалість прийому цитиколіну; фактично виявилось, що захист клітинних мембран, нейропластичність, збільшення біосинтезу ацетилхоліну й інші важливі нейропротекторні ефекти цього препарату потребують його постійного прийому (щонайменше 6 міс для найкращих результатів). Учені дійшли висновку, що цитиколін видається препаратом зі здатністю сприяти безпечній нейропротекції, посилюючи ендогенні захисні шляхи, одночасно готуючи сценарій для пластичності. Можливі задіяні механізми стосуються поліпшення клітинних функцій, спрямованих здебільшого на збереження функції та цілісності мембран (Hurtado O. et al., 2011).

Під час іншого дослідження вчені також звернули увагу на чіткий вплив цитиколіну

на кілька когнітивних показників (García-Cobos R. et al., 2010). Зокрема, вони відзначили, що прийом цієї речовини покращує:

- як негайне, так і відтерміноване пригадування слів і предметів;
- коротко- та довгострокову пам'ять, увагу і перцептивно-моторні здібності, а також поведінковий/емоційний контроль;
- вербальну пам'ять у людей похилого віку, які попередньо спостерігали погіршення цього показника.

Схожі результати було отримано і в іншій роботі (Al-kuraishy N. et al., 2020), де здорові добровольці впродовж 2 тиж приймали цитиколін по 500 мг/день або плацебо. Вчені дійшли висновку, що цитиколін покращує психомоторну пильність людини, збудження та зорову робочу пам'ять зі значним зменшенням окислювального стресу порівняно із плацебо. Вчені контролювали можливість учасників до довготривалої підтримки уваги, зорову робочу пам'ять і маркери окисного стресу на початку та наприкінці дослідження. Виявилось, що цитиколін змінював більшість змінних психомоторних показників і робочої пам'яті ($p < 0,01$) зі значним зменшенням окисного стресу.

Покращення когнітивних показників, у т. ч. пам'яті, на тлі прийому цитиколіну спостерігали в своєму дослідженні вчені під керівництвом доктора Eri Nakazaki (2021). Вони пропонували учасникам (здоровим чоловікам і жінкам віком від 50 до 85 років) приймати впродовж 12 тиж 500 мг/день цитиколіну або плацебо. Виявилось, що вживання цитиколіну покращило загальну продуктивність пам'яті, особливо епізодичну пам'ять, у здорових літніх чоловіків і жінок (рис.).

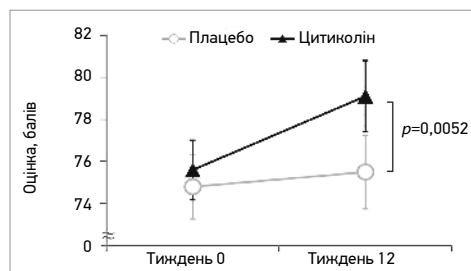


Рис. Загальні показники пам'яті після 12 тиж прийому добавок цитиколіну в групі цитиколіну та плацебо

Під час оцінки отриманих результатів учені констатували, що регулярне вживання цитиколіну може бути безпечним і потенційно корисним методом профілактики погіршення пам'яті через вікові зміни.

Нейропротекторні ефекти

Вплив на експресію сиртуїнів

Один із доказів нейропротекторної активності цитиколіну походить від його ефекту, пов'язаного із сиртуїнами. Сиртуїни є високонсервативними NAD-залежними протеїновими деацетилазами, здатними регулювати старіння в нижчих організмах; вони відіграють важливу роль у довголітніх (Bellizzi D. et al., 2007) і у вікових захворюваннях вищих організмів (Donmez G. et al., 2013).

У ссавців існує 7 сиртуїнів (SIRT1-7), які експресуються в різних тканинах із різною локалізацією клітин і ферментативною активністю (Donmez G. et al., 2010). SIRT1 є важливим регулятором самовідновлення нервових стовбурових клітин гіпокампа / дорослих нейронних клітин-попередників і потенційним медіатором ефекту метаболічних змін (Ma C.Y. et al., 2014). Hurtado і співавт. у 2013 році під час свого дослідження показали, що CDP-холін збільшує експресію білка SIRT1 у мозку шурів, культивованих нейронах і циркулювальних мононуклеарних

клітинах крові; цей ефект значно залучено до нейропротекторної дії цього препарату.

Вплив на нейропластичність

Цитиколін є нейро- та мембранопротектором; він пригнічує синтез фосфоліпази A2 зі зменшенням накопичення жирних кислот, відновлює функціонування Na^+/K^+ -АТФ-ази, покращує холінергічну передачу, протидіє апоптозу.

Відомо, що цитиколін реалізує нейропротекторну дію за рахунок збереження в нейронах сфінгомієліну, кардіоліпіну й арахідонової кислоти, а також фосфатидилетаноламіну та фосфатидилхоліну, покращує активність глутатіонредуктази і доступність холіну для синтезу ацетилхоліну (Trimmel et al., 2018). Сполука знижує концентрацію глутамату в нейронах шляхом інтенсифікації поглинання глутамату астроцитами за рахунок збільшення експресії транспортерів глутамату. Коли доступність холіну є низькою, а потреба в ацетилхоліні високою, холін із нейрональних клітинних мембран фосфатидилхоліну буде пулом для синтезу ацетилхоліну (Kim et al., 2018).

Крім вищезазначених механізмів, цитиколін сприяє відновленню ушкоджених клітинних мембран за рахунок основного метаболіту холіну, що вбудовується в мітохондріальні та цитоплазматичні мембрани. Схожим чином він сприяє відновленню нервових закінчень, мембран нейронів і покращенню їхньої функціональної активності.

Нівелювання наслідків депривації сну

Сон є дуже важливим для фізичної та розумової працездатності (Tarokh L. et al., 2016). Хвороби, стрес, фактори навколишнього середовища та вікові зміни можуть викликати розлади сну або його депривацію. Під час нового дослідження на лабораторних тваринах (Cakir A. et al., 2022) виявили, що прийом цитиколіну може полегшити несприятливий вплив депривації сну на синаптичне функціонування гіпокампа, нормалізуючи концентрацію специфічних білків.

Висновки

- CDP-холін (цитиколін) має сприятливий фізіологічну дію на клітинну функцію, адже він і продукти його гідролізу відіграють важливу роль у синтезі фосфоліпідів та відновленні нейронів.

- Цитиколін є ефективним при багатьох когнітивних порушеннях, він покращує довгострокову та короткострокову пам'ять, активізує увагу, зменшує поведінкову й емоційну імпульсивність, у т. ч. у разі вікових змін.

- Тривале лікування є безпечним. Застосування препарату перорально, внутрішньов'язово або внутрішньовенно (до 2000 мг/добу) не призводить до серйозних побічних ефектів.

За матеріалами: Świątkiewicz M., Grieb P. Citicoline for Supporting Memory in Aging Humans. Aging and disease. 2022. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0913>

Довідка «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку цитиколін представлений препаратом Роноцит (компанія World Medicine). Препарату притаманний багатогранний механізм дії, який забезпечує відновлення вмісту фосфоліпідів клітинних мембран, покращення холінергічної передачі, модуляцію дофамін- і глутаматергічної нейротрансмісії, посилення антиоксидантного захисту, протидію апоптозу, стимуляцію процесів нейро- й ангіогенезу. Роноцит представлений в ін'єкційній формі випуску (1000 мг цитиколіну в 4 мл розчину) для внутрішньовенних або внутрішньов'язових ін'єкцій і у вигляді розчину для перорального прийому (100 мг цитиколіну в 1 мл, у флаконах по 10 мл). Рекомендована доза для дорослого пацієнта становить до 2000 мг/добу.

Підготувала **Юлія Котикович**





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 БАФАЗОЛІС®, РП №UA/18761/01/01

Витяг з Інструкції для медичного застосування лікарського засобу БАФАЗОЛІС®. **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, неврастенії, розладів адаптації, пацієнтам із різними соматичними захворюваннями (бронхіальна астма, синдром подразненого кишечника, системний червоний вовчак, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, аритмії), 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 дозу 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 Старокиївської 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 (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Бафазол ІС® інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції. Перед застосуванням Бафазол 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. (044) 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 phv@pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено: 09.2022. Матеріал придатний до: 31.08.2024

Бафазол IC® у лікуванні тривожних розладів та інших наслідків психологічної травми

У надзвичайно складний час для України медична спільнота продовжує вирішувати питання надання медичної допомоги хворим із неврологічними, психічними та наркологічними розладами. Так, у жовтні минулого року відбувся VI національний конгрес неврологів, психіатрів і наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку», на якому обговорювалися проблеми медичної і психологічної допомоги й психосоціальної реабілітації пацієнтів із психологічними травмами, а також психічними, неврологічними, наркологічними розладами.



Як спікер у конгресі взяв участь завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан із доповіддю «Емоційні «гойдалки» війни та їх повоєнна перспектива».

Під час війни психічне здоров'я населення перебуває під постійною загрозою і доволі поширеним явищем є т. зв.

емоційні гойдалки (термін, популярний у мас-медіа), що полягає в емоційному розхитуванні сприйняття й реагування. Цикл зміни настрою являє собою перехід від стану оптимізму через натхнення і збудження до ейфорії, потім – через тривогу, заперечення, страх і паніку до відчаю та знову – через віру і надію до оптимізму.

Останніми роками можна було спостерігати інший суб'єктивний феномен. За перші 2 міс пандемії COVID-19 та ізоляційних дій у більшості людей відчуття плину часу значно сповільнилося: мозок не міг зацепитися за картинку плину часу (в дорозі, на роботі, з друзями тощо). Але з початком війни суб'єктивне сприйняття часу, навпаки, начебто розганяється: мозок у тривозі шукає нові події та факти очікуваних змін життя. Вимушена зміна стереотипу життя на обмеження в соціальності та контактах компенсується постійним перебуванням у потоці новин.

У вересні 2022 року Інститут соціальної та політичної психології НАПН України провів аналіз психологічного стану українців. Виявилось, що суб'єктивна оцінка психологічного добробуту була досить високою – 6,7 бала із 9 можливих. Водночас найвищою вона була в тих, хто залишився вдома або повернувся додому, а нижчою – в тих, хто вимушено виїхав.

40% опитаних зазнали загрози для власного життя, були безпосередніми свідками таких загроз через перебування в зоні бойових дій під обстрілами; >41% має родичів, які перебувають у зоні бойових дій, зокрема 16% втратили когось із близьких; в окупації перебували і зазнали безпосередньої загрози насильства 6%. Кожен 20-й опитуваний (5%) зазнав гіперкумулятивної травми, а >90% мали хоча б 1 із симптомів посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Протягом останнього місяця перед аналізом лише 3% респондентів отримали психологічну допомогу та ще 23% хотіли б звернутися до психолога.

Для зняття емоційного напруження використовуються рослинні препарати та біологічні речовини, для купірування тривожно-панічних розладів – антидепресанти, антиконвульсанти і транквілізатори. В обох випадках слід призначати адаптогени та анксиолітики.

Ефективним селективним небензодіазепіновим анксиолітиком є Бафазол IC® (фабомотизолу дигідрохлорид). Цей препарат належить до нового класу протитривожних засобів – мембранних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу. Він має унікальну дію – активує власний «нейронний ремкомплект» – сигма-1 рецептори, внаслідок чого останні відновлюють структуру ГАМК-рецепторів та збільшують чутливість до власної ГАМК. Саме тому, на відміну від екзогенних замінників ГАМК, таких як фенібут, Бафазол IC® не знижує вироблення власної ГАМК, а отже, не викликає звикання та необхідності збільшення доз. Окрім того, Бафазол IC® гальмує вивільнення глутамату та зменшує активність його рецепторів, а також проявляє пряму нейропротекторну дію – стимулює синтез мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) – ключового білка, що забезпечує виживання та функціональну активність нейронів.

Ефект Бафазолу розвивається вже на 5-7-й день лікування, а максимальний ефект досягається наприкінці 4-го тижня та зберігається після закінчення лікування в середньому 1-2 тижні.

Бафазол IC® має широкий спектр емоційних мішеней, як-от тривога, астенія, страх, емоційно-стресові розлади, депресія, агресія, погіршення пам'яті, надмірна втома.

Препарат не спричиняє м'язової слабкості, сонливості та не чинить негативного впливу на концентрацію уваги і пам'ять. При його застосуванні не розвивається звикання, медикаментозна залежність та синдром відміни.

Бафазол IC® – це денний анксиолітик-стресопротектор із потужною протитривожною дією, отже, він не заважає людині бути повноцінною ефективною вдень, не впливає на гостроту зору та швидкість реакції, тому дозволений для використання в пацієнтів, праця яких потребує активної уваги. Водночас він добре поєднується з іншими препаратами для лікування соматичної патології.



Також у листопаді минулого року відбувся III конгрес із міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи», в рамках якого виступила професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Олена Олександрівна Хаусова з доповіддю «Коли тривога стає хворобою».

Війна, яку зараз переживає наше суспільство, ще й у поєднанні з ситуацією постковіду, є ідеальним інкубатором зростання тягаря для громадського здоров'я через психічні розлади. Водночас особливе місце займають психогенні розлади при воєнних діях, оскільки можуть одночасно виникати у великої кількості людей. Цим визначається необхідність оперативної оцінки стану потерпілих, прогнозу розладів, які виявляються, а також проведення всіх можливих (у конкретних екстремальних умовах) корекційно-лікувальних заходів.

В умовах як війни, так і попередньої пандемії COVID-19 «невизначеність та непередбачуваність створюють більш напружене середовище, що може збільшити кількість психологічно невпорядкованих пацієнтів» (Zandifar, Atefeh, 2020).

Модель непевності й очікування тривоги складається із завищеної оцінки наявності та величини загрози, підвищеної уваги до загрози, надмірної пильності, недостатнього навчання безпеці, поведінкового і когнітивного уникнення, підвищеної реактивності на невизначеність загрози й дезадаптивного контролю.

Тривога є універсальним психофізіологічним феноменом, який пов'язаний з реакцією на стрес. Під час війни, особливо в загрозливих ситуаціях, людина зі здоровою психікою може відчувати нормальну тривогу, обумовлену зовнішніми причинами, і не має клінічно значущих проявів.

Якщо реакція не цілком відповідає ситуації, є дещо посиленою або не безпосередньо пов'язана з реальною загрозою, а обумовлена внутрішніми причинами і має конкретні клінічні прояви, слід припустити наявність субсиндромальної тривоги. В найвираженіших випадках, коли реакція взагалі не пов'язана із загрозою і посилюється неадекватною ситуацією, слід говорити про патологічну тривогу.

Фізіологічна тривога являє собою реакцію на рівні поперечно-смугастих м'язів. Пацієнти, які її відчують, можуть висловлювати свої почуття та глибоко їх переживати.

Субсиндромальна тривога – це реакція на рівні парасимпатичної гілки вегетативної нервової системи та гладких м'язів. Цей стан може супроводжуватися порушенням когнітивного сприйняття.

При патологічній тривозі відбувається спотворення перцептивних / когнітивних процесів. Супроводжується психологічним захистом без усвідомлення факту тривоги.

У надстресових умовах (стрілянина, вибухи тощо) люди можуть відчувати сильну тривогу. Якщо вона виникає лише за таких обставин, це не тривожний розлад. Навіть панічні атаки у відповідь на реальну загрозу фізичній або психологічній цілісності особи вважаються частиною нормативного континууму реакцій.

Згідно з оновленою версією МКХ-11, до розладів, пов'язаних із тривогою або страхом, належать генералізований тривожний розлад, панічний розлад, агорафобія, специфічна фобія, соціальний тривожний розлад, тривожний розлад розлуки, вибіркового аутизму та інші тривожні чи пов'язані зі страхом розлади.

За різними даними, тривогу відчують від 70 до 90% хворих, що звертаються до лікарів усіх спеціальностей. Найчастіші соматовегетативні прояви тривоги: з боку серцево-судинної системи – порушення серцевого ритму, кардіалгії, колювання артеріального тиску тощо; з боку нервової системи – запаморочення, головні болі, тремор, здригання, парестезії, напруга та біль у м'язах; з боку дихальної системи – відчуття нестачі повітря, задуха; з боку травної системи – нудота, сухість у роті, диспепсія, порушення апетиту; з боку сечостатевої системи – прискорене сечовипускання, зниження лібідо, імпотенція.

Соматизація, що спостерігається при тривозі, може бути як низькою (зазвичай це пов'язано зі стресом перебільшення загальних симптомів, як-от головний біль або запаморочення) і високою (стійкі, тривалі проблеми зі здоров'ям).

При тривозі відбуваються перезбудження і виснаження нейронів, що призводить до наростання таких симптомів, як напруження, дратівливість, занепокоєння тощо. ГАМК-рецептори перестають реагувати на гальмувальні імпульси, тобто розвивається ГАМК-резистентність. Ефективною протидією цьому патологічному процесу є використання анксиолітиків, а саме Бафазолу (фабомотизолу дигідрохлориду).

Багатоцентрове (11 центрів в 11 областях України) дослідження, в якому взяли участь 300 пацієнтів із тривожними розладами, розподілених на дві групи (основна група отримувала фабомотизол, контрольна – немедикаментозну терапію), показало, що фабомотизол покращив психосоматичний стан пацієнтів за шкалою Гамільтона на 65% порівняно з початковим значенням через 1 міс лікування. Також препарат на 37% перевершив за ефективністю лікування результати контрольної групи вже через 1 міс лікування (p<0,05), при цьому в половині групи порівняння ефективність лікування була незначною або зовсім відсутньою.

Також уже через 2 тижні фабомотизол зменшив серцеві симптоми (тахікардія, підвищення артеріального тиску, екстрасистолія) в 50% пацієнтів із НЦД, а через 5 тижнів ці скарги були відсутні у 90% хворих. У 62% пацієнтів через 2 тижні відбулося зменшення некардіальних скарг (нестача повітря, нудота, біль у животі тощо), а через 5 тижнів ці скарги були відсутні у всіх хворих.

Крім того, спікерка зауважила, що рутинне використання бензодіазепінових анксиолітиків не є гарним рішенням у лікуванні тривожних розладів. По-перше, бензодіазепіни меншим чином впливають на тривогу, тому після їх відміни тривога зазвичай повертається, чого не відбувається при застосуванні Бафазолу як мінімум 2 тижні. По-друге, за результатами дослідження, опублікованого в журналі The Lancet, бензодіазепіни посіли сьоме місце за ступенем залежності, фізичною та соціальною шкодою. Саме тому в британських настановах NICE бензодіазепіни не рекомендують використовувати рутинно для лікування тривожних та панічних розладів, окрім як короточасний захід під час кризи.

Лікування пацієнта з тривожністю є досить складним завданням, яке потребує відповідних знань і професійної підготовки в лікарів різного профілю. Обов'язковим є поєднання медикаментозної терапії з психотерапевтичною підтримкою. Пацієнти з тривожними розладами дуже часто потребують тривалої терапії, тому при виборі анксиолітика важливо звертати увагу не на його короточасні ефекти, а на його ефективність і безпечність при тривалому прийомі. Саме такі позитивні властивості має новий денний анксиолітик-стресопротектор Бафазол IC®. Він не викликає звикання, тому ефект не знижується із часом і зберігається навіть при завершенні прийому препарату на 1-2 тижні. Бафазол IC® гарно переноситься та не спричиняє сонливості і залежності навіть при тривалому прийомі (до 3 міс). Включення Бафазолу в схему терапії тривожних розладів дозволить ефективно та безпечно усунути їхні прояви на тривалий час.

Підготував Олександр Соловійов

Психофармакотерапія посттравматичного стресового розладу: реалії та обмеження

За матеріалами III конгресу з міжнародною участю
«Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»



В.Ю. Омелянович

4-6 листопада 2022 року в Києві психіатри, психологи, психотерапевти, лікарі суміжних спеціальностей отримали можливість ознайомитися із практичними та теоретичними перспективами психосоматичної медицини в сучасному стресогенному світі, дослідити дистресові наслідки війни, пандемії COVID-19 для населення України, розглянути питання медико-психологічної реабілітації, базуючись на найновітніших рекомендаціях міжнародних спільнот, результатах контрольованих клінічних досліджень. Конгрес відбувся в онлайн-режимі за сприяння Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України (м. Київ) (кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії), Всеукраїнської асоціації психосоматичної медицини. Три дні насиченої роботи Конгресу продемонстрували неабияку цікавість до сучасних досягнень світової науки, які були представлені кращими лекторами. В рамках заходу також відбулися майстер-класи та тренінги з опанування практичних навичок. Темою однієї з доповідей, представленої професором кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, доктором медичних наук Віталієм Юрійовичем Омеляновичем, стали реалії та обмеження психофармакотерапії посттравматичного стресового розладу (ПТСР).

ПТСР, поширеність якого зростає у воєнний час, значно погіршує якість життя та призводить до страждань пацієнтів. Залучення до схеми лікування таких осіб ефективної фармакотерапії, що є його важливою складовою, сприяє досягненню клінічного успіху. Однак в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. ПТСР», затвердженому наказом МОЗ України № 121 від 23.02.2016 року, зазначено, що фармакотерапія все ж таки не має розглядатися як рутинна терапія першого ряду замість психотерапії та психокорекції, сфокусованих на травмі. Лікування антидепресантами (АД) слід розглядати як терапію ПТСР у дорослих у тому випадку, коли пацієнт не бажає лікуватися за допомогою психотерапії, не є достатньо стабільним для залучення до неї (авто-/гетероагресивна поведінка), не отримав задовільних результатів від лікування психотерапією або має значну кількість дисоціативних симптомів, які можуть значно посилитися при застосуванні такої терапії. Однак, якщо пацієнт потребує призначення ліків для корекції свого стану, потрібно надавати перевагу препаратам першої лінії: селективним інгібіторам зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) – сертраліну, пароксетину, флуоксетину; інгібіторам зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) – венлафаксину. Їхня терапевтична ефективність перевищує побічні явища. За неможливості застосування препаратів першої лінії слід використовувати другу лінію призначень (суттєво менший, але достатній ефект): нетипові АД –

нефазодон; трициклічні АД (ТЦА) – іміпрамін; інгібітори моноаміноксидази (ІМАО) – фенелзин. Лікування розпочинають зі звичайної початкової дози, титруючи до певного діапазону (залежно від переносимості) (рис.).

! До списку препаратів, рекомендованих для лікування ПТСР, зокрема Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), внесено лише два фармацевтичні засоби СІЗЗС – сертралін та пароксетин гідрохлорид. Усі інші ліки, в т. ч. пароксетину мезилат, розцінюються як психофармакотерапія непрямого впливу на ПТСР. Натомість у Великій Британії ліцензовані, але не рекомендовані для клінічного застосування при ПТСР лише пароксетин і сертралін.

За результатами сучасних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (The UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2018), доведено, що невелика, але статистично значуща перевага належить СІЗЗС (порівняно із плацебо) для підтримувального лікування та покращення симптомів депресії, якості життя чи меншої кількості випадків припинення терапії з будь-якої причини. Однак немає суттєво значної переваги ефекту поєднання СІЗЗС із травмофокусованою когнітивно-поведінковою терапією (ТФ КПТ) порівняно із самостійною ТФ КПТ. Украй незначним є вплив на симптоми тривоги та труднощі зі сном,

помірні або незначні посилення самостійною НФТ КПТ сертраліном (порівняно із плацебо). Дослідження показали, що СІЗЗС значно впливають на ремісію ПТСР, але такий вплив є несуттєвим на депресивні, дисоціативні симптоми та функціональні порушення. Незначними виявилися і відмінності між СІЗЗС (сертраліном або пароксетиним) і міртазапіном, тенденція до частішого припинення лікування (через побічні ефекти) міртазапіном (порівняно із сертраліном та пароксетиним). Що стосується оцінки покращення функціональних порушень та якості життя, то варто зазначити, що існують невеликі, але статистично значущі переваги сертраліну разом із ТФ КПТ (на відміну від венлафаксину і ТФ КПТ). Клінічно важливою є користь сертраліну порівняно з нефазодоном, а підтримувальна терапія СІЗЗС не має великої вартості порівняно з плацебо. Між флуоксетином і моклобемідом також не виявили жодних відмінностей.

! Експерименти щодо ТЦА свідчать, що їхній вплив на симптоматику ПТСР і прояви тривоги є украй незначним. Помірна перевага надається амітриптиліну чи іміпраміну (ніж пароксетину) стосовно покращення клінічної оцінки ПТСР і депресії. Що стосується ІМАО, то більше значення має все ж таки фенелзин (щодо редукції симптомів ПТСР, корекції проявів тривоги та незначного впливу на прояви депресії). Різниця між фенелзином та іміпраміном щодо самооцінки симптомів ПТСР, тривоги, депресії, швидкості відповіді є несуттєвою.

Дослідження препаратів ІЗЗСН надали такі результати: невелика, але статистично значуща користь належить венлафаксину, а не сертраліну для покращення симптомів ПТСР, швидкості ремісії, редукції депресивних станів, функціональних порушень, функціонування та підвищення якості життя. Тенденція до швидкого припинення лікування через побічні ефекти сертраліну (порівняно з венлафаксином) не є виправданою.

Важлива роль належить противосудомним засобам, серед яких слід виокремити прегабалін. Виявлено значну користь від збільшення стандартних доз останнього (ніж плацебо) щодо покращення симптомів ПТСР і незначний вплив на симптоми тривоги, депресії або якості життя. Сумнівними є ефекти дивалпроксу на ті самі прояви. Переваги топіраміну також не мають статистичної значимості. Дані про клінічну важливість або значні ефекти цього препарату в лікуванні тривоги та депресії відсутні. Деякий вплив тіагабіну оцінено клініцистами як позитивний щодо симптоматики ПТСР, швидкості відповіді або ремісії, симптомів депресії чи функціональних порушень.

Фармакотерапія ПТСР антипсихотиками продемонструвала незначний вплив на якість життя таких пацієнтів, але більшим він виявився за результатами монотерапії, що здійснювалася для поліпшення симптомів ПТСР та депресії. Більша кількість випадків припинення лікування через побічні явища, пов'язані з монотерапією антипсихотичними засобами, не є суттєвою. Що стосується бензодіазепінів, то додавання алпразоламу має незначний вплив посиленням терапії експозицією віртуальної реальності (порівняно із плацебо)

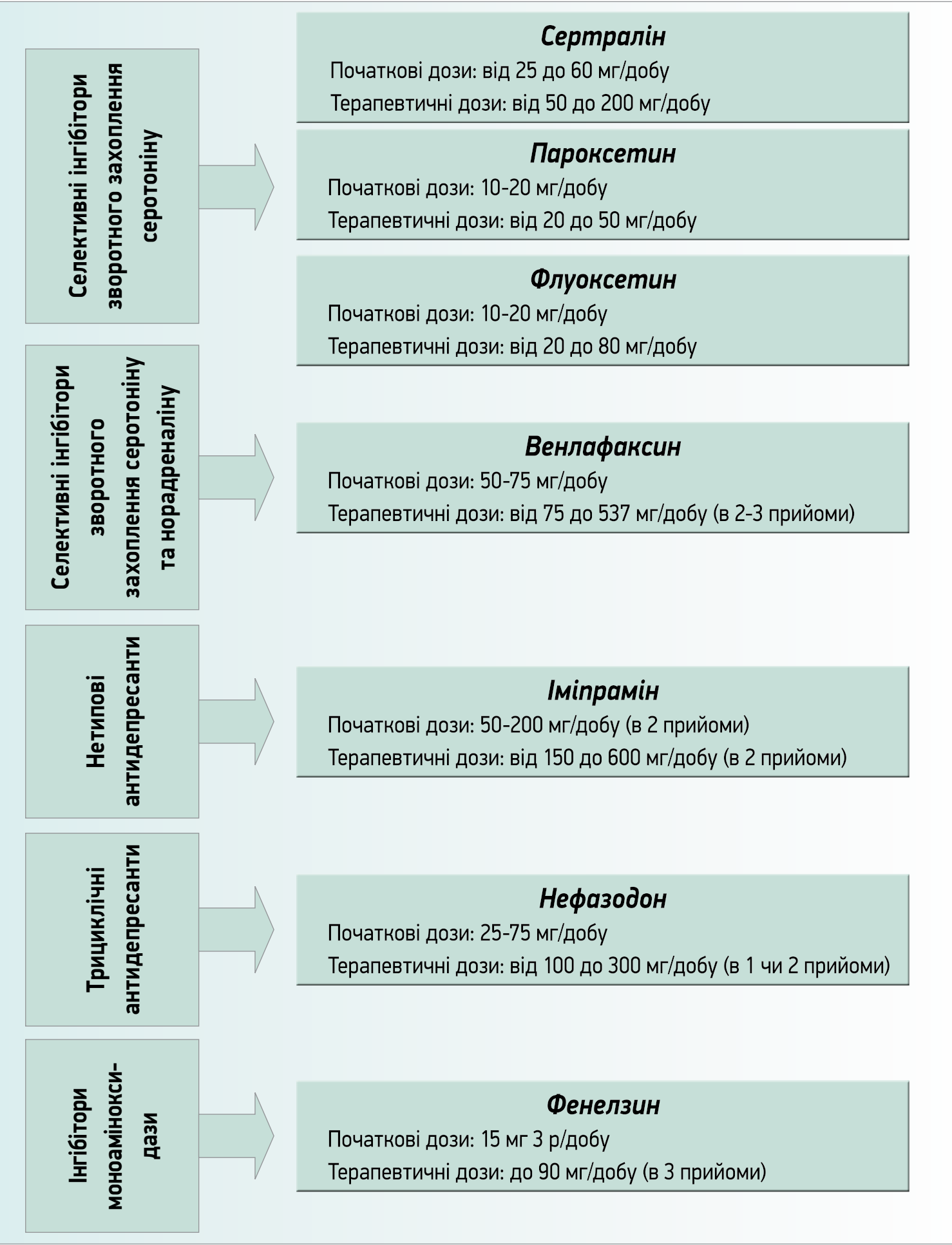


Рис. Схема дозування препаратів першої та другої лінії при ПТСР

й d-циклосерином на симптоматику ПТСР та його ремісію.

Отже, згідно з усіма рекомендаціями NICE, немає переконливих доказів того, що будь-яке медикаментозне лікування ПТСР є достатньо ефективним. З огляду на обмежені докази користі та потенційної шкоди, в т. ч. побічні ефекти, комітет погодився, що не слід пропонувати фармакотерапію для запобігання ПТСР у дорослих.

У цьому протоколі науковці спеціально наголосили на бензодіазепіні через відсутність користі від їхнього впливу, занепокоєння щодо шкоди та клінічний досвід призначення цих

препаратів на практиці. Існують чіткі обґрунтування стосовно того, що СИЗС і венлафаксин все ж таки є ефективними в лікуванні ПТСР, але поступаються місцем будь-яким

іншим психологічним втручанням. Ці засоби можна розглядати, якщо людина віддає перевагу медикаментозній терапії, але їх не варто пропонувати як лікування першої лінії

ПТСР. Економічне моделювання показує, що СИЗС є менш економічно ефективними, ніж КПТ, десенсибілізація і EMDR-терапія (десенсибілізація та репроцесуалізація рухом очей) або самопоміччя з підтримкою. На сьогодні немає жодних підтверджень значної диференційованої переваги окремих СИЗС (сертралін, флуоксетин і пароксетин). Лікарі можуть самостійно вирішувати, які з вищезазначених ліків використовувати для окремого клінічного випадку. Антипсихотики не слід розглядати як альтернативу психологічному втручання, орієнтованому на травму або лікування першої лінії ПТСР, а лише як доповнення до психологічної терапії. Окремі засоби можуть бути корисними для корекції симптомів ПТСР, якщо немає клінічної відповіді на інші лікарські препарати чи психологічний вплив, коли спостерігаються інвалідизувальні симптоми чи поведінка, яка ускладнює їхню участь у психологічному лікуванні. Вибір антипсихотика робиться лікарем самостійно.

Важливо розглянути клінічну користь та шкоду від побічних ефектів цих ліків. Надійність доказів для СИЗС є низькою, а розмір клінічних ефектів – невеликим. Їх можна розглядати як варіант терапії, а не пропонувати для використання в лікуванні пацієнтів із ПТСР. Немає жодних підтверджень значної диференційованої ефективності окремих СИЗС (сертраліну, флуоксетину та пароксетину). Лікарі не повинні призначати їх як препарати першої лінії для осіб із ПТСР, за винятком випадків, коли пацієнт висловлює особисте бажання щодо медикаментозного лікування. Рекомендованим є прямий вибір клініциста між СИЗС і венлафаксином. ТФ КПТ, НТ КПТ, EMDR мають значні економічні переваги над СИЗС. Переваги ефектів фармакологічного втручання з використанням венлафаксину для лікування симптомів ПТСР можуть бути більшими перед потенційною шкодою (сонливість, нудота, безсоння, збудження, занепокоєння та сексуальні проблеми, симптоми відміни). Те ж саме стосується антипсихотиків щодо побічних явищ (збільшення маси тіла, гіперліпідемія, підвищений рівень глюкози в крові).

Сучасний підхід до лікування ПТСР у найрозвиненіших країнах світу базується на варіантах вибору за пріоритетом ефективності:

- психотерапія, орієнтована на травму (травмофокусована терапія), коротка електрична психотерапія, розповідна експозиційна терапія;
- психотерапія, не орієнтована на травму, тренінг імунізації проти стресу D. Meichebaum, міжособистісна психотерапія G. Klerman, пацієнт-центрована психотерапія C.R. Rogers, діалектична поведінкова терапія M. Linehan,
- комбінована психофармакотерапія та психотерапія, орієнтована на травму;
- комбінована психофармакотерапія та психотерапія, не орієнтована на травму;
- психофармакотерапія як варіант вибору посідає останнє місце серед інших найефективніших і доказових методів лікування ПТСР.

Підготувала Христина Воськало

Ефективність та безпечність використання толперизону – міорелаксанта центральної дії

Гострі спазми м'язів – мимовільні скорочення м'яза або групи м'язів. Вони можуть бути різного ступеня тяжкості та тривати від секунд до декількох хвилин. Зазвичай епізоди гострого м'язового спазму є самообмежувальними та тривають від 2 до 4 тиж; однак поширеними є і персистенція слабовиражених симптомів та їхнє рецидивування. Підходи до лікування гострого м'язового спазму передбачають фізіотерапію, прийом нестероїдних протизапальних засобів та релаксантів скелетних м'язів.

Відомо, що глобальна поширеність болю в спині протягом життя становить $\approx 38,9\%$ (Bratton R.L. et al., 1999); наприклад, у США цей стан є п'ятою за частотою причиною звернення по медичну допомогу (Patel A.T. et al., 2000; Schappert S.M. et al., 1999). Біль у спині, пов'язаний з м'язовими спазмами, повністю минає за 2-4 тиж (Chou R., 2014; McCarberg B.H. et al., 2011); до 90% пацієнтів відновлюються до повної активності протягом 1 міс (Staiger T.O. et al., 1999) і повертаються до роботи лише впродовж 3 міс (Patel A.T. et al., 2000).

Зазвичай симптоми більшості неускладнених гострих болів у попереку лікуються короточасним застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів і релаксантів скелетних м'язів центральної дії. Саме докази того, що основою патофізіологічного процесу цього стану є спазм спинних м'язів виправдовують використання міорелаксантів центральної дії.

Толперизон – міорелаксант центральної дії; його ефективність і безпечність були продемонстровані клінічними випробуваннями для лікування болісних рефлекторних м'язових спазмів (Pratzel H.G. et al., 1996) та постінсультної спастичності (Shimamoto K. et al., 2008). Він діє шляхом інгібування патологічної моно- і полісинаптичної рефлекторної активності в ретикулярній формації та спинному мозку й дозалежно стабілізує мембрану нейронів. Препарат відрізняється від інших схожих засобів своїми фармакологічними властивостями, які сприяють розслабленню м'язів без супутньої седатції або феномену відміни (Quasthoff S. et al., 2008; Bajaj P. et al., 2005). Він не має істотної спорідненості з адренергічними, холінергічними, дофамінергічними або серотонінергічними рецепторами центральної нервової системи, як інші релаксанти скелетних м'язів центральної дії.

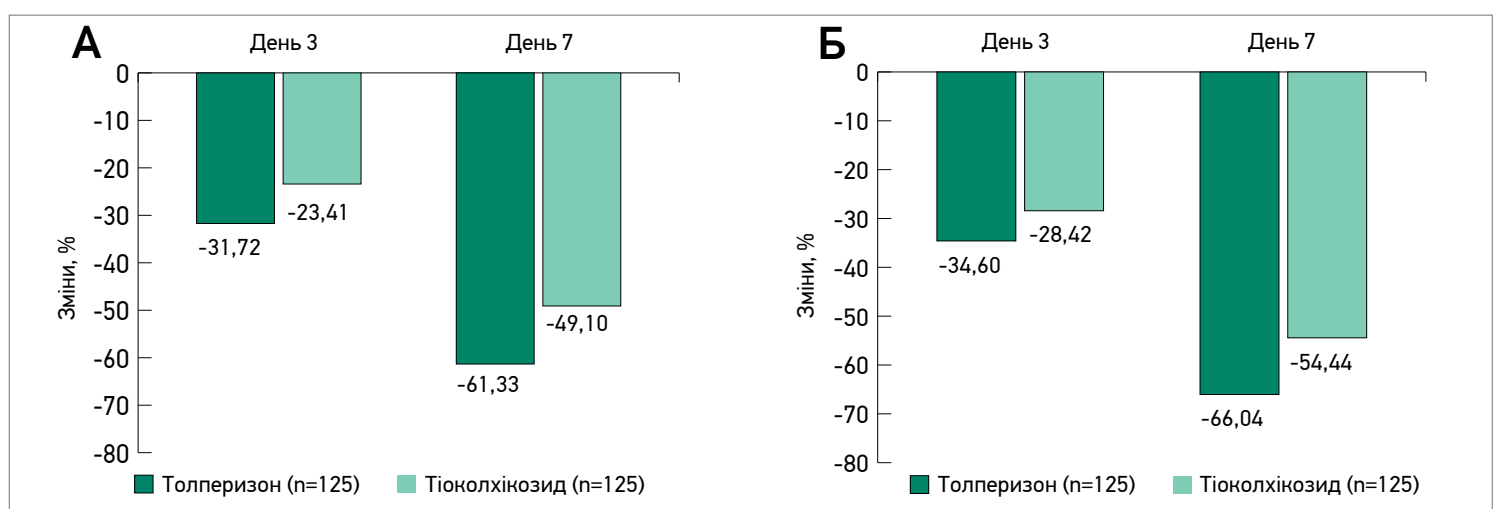


Рис. Відсоткова зміна середньої оцінки болю під час руху в пацієнтів, котрі приймали толперизон і тіоколіхікозид (А); відсоткова зміна середньої оцінки болю в стані спокою в хворих, які приймали толперизон та тіоколіхікозид (Б)

Наразі група американських науковців під керівництвом доктора S.A. Vaughan проводить рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази з паралельними групами ефективності та безпечності толперизону або плацебо RESUME-1, метою якого є вивчення можливостей використання толперизону в лікуванні болісних, гострих м'язових спазмів спини. Основна мета випробування RESUME-1 – оцінка ефективності та безпечності різних доз препарату, що приймається для полегшення болю внаслідок гострих спазмів м'язів спини. Після RESUME-1 під час майбутнього дослідження III фази CLN-302 (RESUME-2) використовуватимуться результати RESUME-1 для визначення дозування,

а також воно слугуватиме підтверджувальним випробуванням для RESUME-1.

В іншій роботі (Khan A.F. et al., 2021), також присвяченій дослідженню ефективності та безпечності перорального прийому толперизону для лікування пацієнтів, які страждають на гострий біль у попереку, пов'язаний з м'язовим спазмом, учені порівняли цей препарат із тизанідіном – іншим міорелаксантом центральної дії.

За учасниками випробування спостерігали впродовж 14 днів, під час яких вони приймали толперизон або тизанідин. Упродовж першого візиту (на 7-й та 14-й день дослідження) вчені проводили загальний огляд та відбирали зразки крові для оцінки стану здоров'я. Крім того, учасники заповнювали анкету функціональних порушень на початку та наприкінці терапії, у якій вони зазначали час виникнення болю, його тип, тривалість, тяжкість й інші параметри. Після оцінки отриманих результатів учені констатували, що рівень болю в попереку та функціональних порушень в учасників, які отримували толперизон, знижувався дещо швидше, ніж у тих, котрі приймали тизанідин. Вони зазначили наявність статистично значущої різниці між двома групами ($p < 0,05$) для параметрів болю під час руху та кінезалгії. Це свідчить про те, що толперизон є ефективним м'язовим релаксантом із клінічними перевагами, схожими на такі інших препаратів із відмінним механізмом дії, які зараз використовуються для лікування гострого болю в попереку через скорочення м'язів.

У ще одному дослідженні на цю тему індійські вчені під керівництвом доктора R. Rajeev (2012) порівняли ефективність толперизону й іншого міорелаксанта, який широко використовується для лікування гострого болю за спазму м'язів, – тіоколіхікозиду. Останній є напівсинтетичним похідним колхікозиду, що виявляє спорідненість до інгібіторних рецепторів гліцину та γ -аміномасляної кислоти типу A; він проявляє міорелаксантну активність без будь-яких суб'єктивних або об'єктивних седативних побічних ефектів (Patat A. et al., 1991).

Учасниками цього дослідження стали 250 пацієнтів зі спазмом м'язів хребта, що проявлявся гострим або рецидивуючим болем у попереку від помірної до сильної інтенсивності, без виявлення тяжких захворювань хребта. Хворих розподілили на дві групи для прийому толперизону (50 мг 3 р/день) або тіоколіхікозиду (8 мг 2 р/день) протягом 7 днів. Функціональний стан учасників учені оцінювали, вимірюючи відстань від пальців до підлоги в положенні максимального нахилу вперед, а також при проведенні проби Ласега. Рівень больових відчуттів пацієнти визначали самостійно за допомогою візуальної шкали.

Після аналізу отриманих результатів учені відзначили, що толперизон забезпечує кращу клінічну відповідь і контроль симптомів порівняно з тіоколіхікозидом у пацієнтів із гострим болем у попереку зі спазмом спинних м'язів. Так, покращення рухливості суглоба за проби Ласега було значно більшим на 3-й ($p = 0,017$) і 7-й день

($p = 0,0001$) при застосуванні толперизону порівняно з тіоколіхікозидом (як і зменшення відстані між пальцями та підлогою; $p = 0,0001$). Усі учасники відзначали зменшення інтенсивності болю в спокої та під час руху (рис.), але при застосуванні толперизону полегшення стану було вираженішим ($p = 0,0001$).

Вищу ефективність толперизону дослідники пояснили тим, що цей препарат діє більше ніж за одним механізмом. По-перше, він пригнічує патологічну рефлекторну активність та має мембраностабілізуючі властивості, по-друге, толперизон продукує лідокаїноподібну активність, що підсилює його знеболювальну дію (Pratzel H.G., 1996).

Толперизон також продемонстрував ефективність за інших патологій. Ефективність толперизону була визнана як для лікування нейропатичного болю, так і для постінсультної спастичності. Так, під час проведення нещодавнього експериментального дослідження (Lakatos P.P. et al., 2022) вчені виявили, що толперизон за перорального прийому має гострий антиалодинічний ефект при болях, спричинених периферичною нейропатією в щурів. Толперизон у дозах 25, 50 та 100 мг/кг перорально відновлював розвинену механічну алодію, яка є характерним симптомом нейропатичного болю (Bennett G.J. et al., 2003). Вчені припустили, що виявленому антиалодинічному ефекту толперизону сприяє відновлення підвищеного рівня глутамату в спинномозковій рідині при невропатії шляхом переважного модулювання Na^{2+} -каналів, які беруть участь у вивільненні глутамату.

Що стосується постінсультної спастичності, то декілька рандомізованих контрольованих клінічних досліджень показали, що толперизон має вищу ефективність порівняно із плацебо при лікуванні цього стану (Stamenova P. et al., 2006; Kovalchuk V.V. et al., 2008). За результатами однієї з робіт учені дійшли висновку, що індивідуальне титрування дози, яка може перевищувати рекомендовану максимальну дозу в 450 мг/добу, призводить до підвищення терапевтичної користі.

Висновки

Толперизон був визнаний ефективним для лікування рефлекторних м'язових спазмів, постінсультної спастичності та станів, що супроводжуються нейропатичним болем. Його ефективність при лікуванні болісних спазмів м'язів може перевищувати таку інших міорелаксантів центральної дії через те, що він не лише зменшує м'язовий тонус, а й чинить анальгезувальну активність.

Дозозалежні побічні реакції толперизону є добре вивченими; він чинить міорелаксантну дію без супутньої седатції або феномену відміни. В абсолютній більшості досліджень цей препарат добре переносився учасниками і не погіршував здатності керувати автомобілем, не впливав на когнітивні функції та показники самооцінки.

Підготувала **Юлія Котикович**



ТОЛКІМАДО

ТАБЛЕТКИ ТОЛПЕРИЗОНУ
ГІДРОХЛОРИДУ / 150 мг №30

МОЖЛИВІСТЬ
РУХАТИСЬ
ВІЛЬНО

ТОЛКІМАДО

Толперизону гідрохлорид

150 мг (mg)

МІОРЕЛАКСАНТ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ

- Комплексний механізм дії¹
- Антиспастичний, знеболювальний ефект¹
- Зменшує гіпоксію м'язів¹
- Добре переноситься більшістю пацієнтів^{1,2}

ТОЛКІМАДО

Склад: 30 таблеток, покритих плівковою оболонкою, містять 150 мг толперизону гідрохлориду. Лікарська форма: Таблетки, покриті плівковою оболонкою. Мікросклад: 1 таблетка містить 150 мг толперизону гідрохлориду та 150 мг гідроксидної кислоти. Код АТХ: N02BH 04. Показання: Симптоматичне лікування м'язового спазму у дорослих після перенесеного інсульту. Протипоказання: Підвищена чутливість до толперизону, подібного до нього за хімічним складом лікарського засобу. М'язова слабкість, гіпотонія, відчуття дискомфорту в животі, діарея, сухість слизової оболонки порожнини рота, диспепсія, нудота, м'язова слабкість, млягість, біль у кінцівках, астения, дискомфорт, підвищена стомлюваність. Рідкі побічні ефекти: реакція гіперчутливості, анафілактична реакція, зниження активності, депресія, порушення уваги, тремор, суєрмі, гіпергідроз, свербіж, кропив'янка, висипання, відчуття дискомфорту в кінцівках, еритема, протечка, відчуття стиснення, відчуття жару, дратівливість, спрага, зниження артеріального тиску, підвищення концентрації білірубіну у плазмі крові, зміна активності печінкових ферментів, зниження кількості тромбоцитів, лейкоцитоз. Повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Категорія препаратів: За рецептом. Виробник: УОРІД МЕДІЦИН ПЛД. ЦІЛІ ПАЧ САН. БЕ. ЦДЖ. А.Ш. Заліщики. УОРІД МЕДІЦИН ПЛД. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.10.2021 №2225 РЛ. № UA/19000/01/01.

Інформація надана скорочено. За повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармакокінетики за тел.: +38 097 693 71 18 | info@worldmedicine.ua

1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Толперизон. 2. 3 години переліку побічних реакцій, які можуть зустрічатися при застосуванні препарату.

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

42

№ 1-2 (537-538) • 2023 р.



Гострий больовий синдром: нові підходи до лікування

Надання медичної допомоги хворим із гострим больовим синдромом продовжує залишатись одним із пріоритетних завдань, тому питанням ефективного та безпечного знеболення приділяється чимало уваги на наукових форумах. Під час науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2022 з міжнародною участю», яка відбулася 26-28 жовтня 2022 року, провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Галина Олександрівна Проценко висвітлювала одну з найактуальніших тем сьогодення у своєму виступі «Проблемна доповідь. Гострий больовий синдром: нові підходи до лікування».



Г.О. Проценко

Гострий больовий синдром є причиною звернення до медичних установ у 90% випадків. Цей патологічний стан, що супроводжується появою больових відчуттів у різних ділянках тіла, формується як швидка реакція організму на зовнішній або внутрішній подразник. До причин виникнення гострого больового синдрому відносять: механічні травми, хірургічні втручання, ампутацію кінцівок, переломи кісток, патологію шлунково-кишкового тракту (ШКТ), інтоксикацію, переохолодження, злоякісні новоутворення та багато інших.

Під час тамування больового синдрому одне з найголовніших завдань – це зняття гострого або хронічного болю в ділянці ураження шляхом усунення основної причини, яка спровокувала розвиток реакції організму. Для відновлення функцій ураженої ділянки можуть використовуватися різноманітні методи, як-от медикаментозні засоби, хірургічні втручання або фізіотерапевтичні методи. Гострий больовий синдром часто призводить до швидкого погіршення загального стану пацієнта, тому потребує своєчасного й ефективного знеболення. Переважно з цією метою застосовують стартове призначення пероральних ненаркотичних анальгетиків (передусім нестероїдних протизапальних

препаратів – НПЗП). Добре відомим представником НПЗП з потужним анальгетичним ефектом є флурбіпрофен.

Флурбіпрофен проти гострого болю

Флурбіпрофен (Мажезик-сановель) має швидкий знеболювальний ефект унаслідок того, що швидко проникає в центральну нервову систему (ЦНС). Цей препарат завдяки своїй високій ліпофільності проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і накопичується в нервовій тканині в концентраціях у 7 разів вищих, аніж у плазмі крові. Водночас флурбіпрофен не спричиняє звикання та сонливості, позитивно впливає на нервову тканину. Швидка анальгетична дія 100 мг флурбіпрофену забезпечується вже через 30 хв (Sateesh K., 2015). Через 15 хв ефективність анальгетичної дії 100 мг флурбіпрофену досягає 24%, а через 30 хв – 80-90%.

За силою протизапальної дії нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) розміщуються в такій послідовності: флурбіпрофен > диклофенак натрію > піроксикам > кетопрофен > напроксен > ібупрофен > ацетилсаліцилова кислота (Abramowicz M., 1999). А за силою знеболювальної дії: флурбіпрофен 100 мг > кетопрофен

25 мг = ібупрофен 400 мг > ацетилсаліцилова кислота 650 мг = парацетамол 650 мг – фенпрофен 200 мг – напроксен 250 мг – етодолак 200 = диклофенак 50 мг > набуметон 1000 мг.

Флурбіпрофен проти морфіну та целекоксибу

Було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, що оцінювало ефективність і безпечність прийому 50 мг флурбіпрофену одноразово та 10 мг ін'єкційного морфіну для полегшення післяопераційного болю після кесаревого розтину, а також вагінальних або абдомінальних гістеректомій. За результатами дослідження, 50 мг перорального флурбіпрофену виявилися зіставними з 10 мг внутрішньом'язового морфіну (De Lia et al., 1986). Також через 2 год після початку лікування не було суттєвих відмінностей між морфіном і флурбіпрофеном щодо інтенсивності больового синдрому або ступеня полегшення болю.

В іншому дослідженні порівнювався протiboldьовий ефект флурбіпрофену та целекоксибу після тотального ендопротезування колінного суглоба (Xia Xiao et al., 2018). Було вирішено порівняти флурбіпрофен 1 мг/кг 2 рази на добу та целекоксиб 200 мг/добу. Виявлено зіставну, проте швидшу протiboldьову ефективність протягом 48 год щодо спонтанного й індукованого руху болю.

Високий профіль кардіоваскулярної безпеки

Флурбіпрофен знижує агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном, шляхом інгібування циклооксигенази-1 (ЦОГ-1). Антиагрегантний ефект має оборотний характер. Але є одне застереження: коли пацієнт має коморбідну патологію та потребує прийому ацетилсаліцилової кислоти, то внаслідок конкурентного зв'язування флурбіпрофену з активним сайтом ЦОГ-1 ацетилсаліцилову кислоту варто застосовувати перед прийомом флурбіпрофену (Yokoyama H., 2012).

Терапія флурбіпрофеном асоціювалася зі зниженням ризику повторного інфаркту міокарда на 70%, за результатами 6-місячного спостереження в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, яким було проведено системний тромболізис і ангіопластику (Brochier M., 1993). Потреба в повторній ангіопластичі також була істотно нижчою.

Високий профіль гастроінтестинальної безпеки

В одному з досліджень було виявлено, що застосування флурбіпрофену є безпечнішим для ШКТ на 25% порівняно з диклофенаком (Gishen et al., 1995; Quintero et al., 1996; Garcia et al., 1994). Окрім того, флурбіпрофен ефективніше знеболює та знімає запалення, ніж диклофенак.

Важливе значення має безпосередній ушкоджувальний ефект НПЗП на клітини слизової оболонки шлунка з ураженням мітохондрій і порушенням окисного фосфорилювання, що, своєю чергою, порушує енергетичні процеси в клітині (Warner T.W. et al., 1999). Імовірно, утворення виразок у ШКТ спричинене наявністю двох чинників – пригнічення ЦОГ-1 і порушення окисного фосфорилювання. Тому важливо, що флурбіпрофен – це НПЗП, який має сприятливий профіль безпеки для ШКТ, оскільки не порушує окисного фосфорилювання та краще переноситься хворими порівняно з іншими неселективними НПЗП.

Нейропротекторна дія

Крім усіх вищезазначених позитивних ефектів, флурбіпрофен має ще нейропротекторну дію. Цей ефект забезпечується завдяки зменшенню відкладення амілоїду, тому препарат є перспективним для лікування хвороби Альцгеймера та деменції різного генезу.

Вплив на кісткову тканину

Флурбіпрофен позитивно впливає на стан кістки та хряща, знижуючи виділення протеогліканів. Він перешкоджає утворенню ключових ферментів металопротеаз, що спричиняють руйнацію хряща (Gishen P. et al., 1995; Quintero M. et al., 1996). Також препарат посилює ріст і накопичення губчастої та кортикальної зони в довгих кістках на 30-40% (Li X.J. et al., 1989). Це відбувається внаслідок зменшення кількості остеокластів (від -62 до -70%) і співвідношення остеокластів до остеобластів (від -35 до -56%). Флурбіпрофен використовують як допоміжний засіб для лікування остеомієліту в поєднанні з ванкоміцином. Ця комбінація запобігає подальшій втраті кісткової тканини. Крім цього, флурбіпрофен сприяє загоєнню кістки навколо імплантатів. Згідно з результатами дослідження після імплантації виявлено, що пацієнти, які отримували флурбіпрофен 50 і 100 мг, мали меншу втрату кісткової тканини та стабілізацію кісткової маси надалі (Williams R.C. et al., 1989).

Флурбіпрофен: потужне знеболення

Флурбіпрофен й ібупрофен, два похідні пропійонової кислоти з протизапальною та знеболювальною активністю, порівнювалися в подвійному сліпому дослідженні за участю 195 пацієнтів з остеоартритом периферичних суглобів (Mena H.R. et al., 1976). Для визначення рівнозначно ефективних дозувань 80 мг флурбіпрофену на добу – це менше 30% від максимальної добової дози 300 мг – порівнювався аж до 1600 мг ібупрофену на добу! Больові відчуття зменшилися, а функціональні проби значно покращилися в обох групах. Не було статистично значущих відмінностей між двома методами лікування. Побічні ефекти з боку ШКТ зазвичай незначні, розвивалися в 5-6% пацієнтів. Тобто при терапії остеоартриту 80 мг/добу флурбіпрофену = 1600 мг/добу ібупрофену.

Мажезик-сановель

Мажезик-сановель є наразі єдиним флурбіпрофеном по 100 мг, який зареєстровано в Україні. Флурбіпрофен має особливий механізм дії:

- 1) потужно блокує ЦОГ-2, швидко зменшуючи біль, запалення та набряк;
- 2) підвищує рівень ендоканабіноїдів у спинному мозку, тим самим зменшуючи проходження больового імпульсу від місця пошкодження до центрів болю в ЦНС.

Тривалість дії препарату становить близько 12 год, тому його рекомендують застосовувати по 1 таблетці 2 рази на добу.

Мажезик-сановель показаний для лікування гострого больового синдрому опорно-рухового апарату, ознак і симптомів ревматоїдного артрити, остеоартриту, анкілозівного спондиліту, гострого подагричного артрити.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ольга Гуменик



МАЖЕЗИК-сановель

МАГІЯ ЗНЕБОЛЕННЯ*

Лікування гострого болю¹

- швидкий і потужний знеболювальний ефект²
- протизапальна дія на 2 добу³
- сприятливий профіль безпеки для: ССС, ШКТ, нирок, хряща⁴
- зменшує потребу в опіоїдах⁵



ЄДИНИЙ
флурбіпрофен
100 мг
в Україні**

МАЖЕЗИК-сановель
Флурбіпрофен 100 мг (mg)
Знеболюючий та протизапальний засіб
30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

Asfarma

Sanovel

*Мається на увазі інформація з інструкції з використання лікарського засобу Мажезик-сановель в розділах фармакологічні властивості та показання; **Механізм дії пов'язаний із вираженим інгібуванням синтезу простагландинів за рахунок пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 і 2), що призводить до зменшення запалення, гіперемії, набряку та послаблення болю та лікування гострого болю; ***Згідно даних «Paxilma Research International» від 09.09.2022 р. 1. Інструкція для медичного застосування препарату «Мажезик-сановель»
2. Sateesh K., 2015. 2. Comparative study of flurbiprofen and morphine for postoperative analgesia. J. C. Morrison, J. Hume, J. M. J. Med. 1986 Mar; 3. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Tailoring therapy to achieve results and avoid toxicity. Peter Amadio Jr. 1993; 117016. 4. Клінічна фармакологія та фармакокінетика в ревматології/ М.П. Кривошеїн, О.В. Крайдовська, О.О. Кремер, В.В. Красько. 2-ге вид., допрац. та доп. – Запоріжжя, 2015. – с. 317. 5. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. Simona Bancos Cell Immunol. 2009.
Мажезик-сановель: 1 таблетка містить флурбіпрофену 100 мг, № 30. Нестероїдні протизапальні препарати та протиревматичні засоби.
Інгібування ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 і 2). Показання. Гострий біль опорно-рухового апарату, ознаки та симптоми ревматоїдного артрити, остеоартриту, анкілозівного спондиліту, гострого подагричного артрити, дисменореї. Приймають внутрішньо по 50-100 мг 2-3 рази на добу. Побічні реакції. Диспепсія, запор, нудота. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Сановель Імч Санай ве Тіджарет А.Ш. РП ІА/10349/01/01. Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я та фармацевтики. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Лівинська, 77, оф. 511, м. Київ, 03038, тел.: (044) 397 14 47, e-mail: uainfo@asfarma.com.



Гідросмін сповільнює прогресування атеросклерозу на тлі цукрового діабету

Атеросклероз і серцево-судинні захворювання є основними причинами смертності серед пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) [1, 2]. Хронічне запалення, окислювальний стрес і ендотеліальна дисфункція є взаємопов'язаними явищами в патогенезі діабетичного атеросклерозу. Активація цих процесів додатково посилює вазоконстрикцію, залучення запальних клітин, їхню диференціацію та проліферацію, що в підсумку призводить до прогресування й дестабілізації атеромних бляшок. Тому триває пошук додаткових засобів терапії, які здатні впливати на ці процеси. З'являється дедалі більше доказів того, що рослинні флавоноїди виявляють антиоксидантну та протизапальну дії.

Гідросмін – флавоноїд, що демонструє вазопротекторні й венотонічні властивості та має клінічні показання для симптоматичного лікування хронічної венозної недостатності. Систематичні огляди, проведені Кокранівською бібліотекою, американськими та європейськими клінічними товариствами із судинної хірургії, підтвердили ефективність і безпеку гідросміну як перорального флеботонічного препарату [3-5]. А нещодавно було встановлено, що гідросмін здатний стабілізувати перебіг атеросклерозу на тлі ЦД.

Нове дослідження іспанських науковців мало на меті доклінічну оцінку вазопротекторної активності гідросміну на моделях діабету [6]. Експерименти проводили на мишах зі стрептозотин-індукованим ЦД 1 типу, схильних до атеросклерозу й позбавлених гена аполіпопротеїну Е (АроЕ). Ця модель поєднує хронічну гіперглікемію та гіперліпідемію, що призводить до прискореного розвитку діабету й атеросклерозу, подібних до патології в людей [7]. У ході серії експериментів було встановлено, що гідросмін запобігав розвитку атеросклерозу та частково усував ознаки нестабільності бляшок, запалення й окислювального стресу в діабетичних мишей. Лікування гідросміном підвищило рівень виживання мишей зі стрептозотин-індукованим діабетом на 15%. Наприкінці

дослідження миші, які отримували гідросмін, показали статистично значуще зниження рівнів тригліцеридів і загального холестерину порівняно з тваринами, які не отримували лікування.

Особливу увагу привертають результати гістологічних аналізів, які продемонстрували зниження прогресування атеросклерозу в групі гідросміну. Морфометричний аналіз серійних зрізів кореня аорти показав, що лікування гідросміном помітно зменшувало поширення атеросклеротичного ураження вздовж аорти (рис. 1). Середня максимальна площа ураження зменшилася в групі гідросміну на $38 \pm 8\%$ порівняно з нелікованими тваринами (різниця значуща при $p=0,0168$). Також спостерігали захисну дію гідросміну на гістологічні ознаки стабільності бляшок. Порівняно з атеросклеротичними ураженнями в групі, що не отримувала лікування, в мишей, які отримували гідросмін, спостерігалася менше відкладення ліпідів (рис. 2) і вищий уміст колагену (рис. 3). Як наслідок значно вищим стало співвідношення колагену до ліпідів: $201 \pm 33\%$ збільшення порівняно з групою без лікування ($p=0,0376$).

Крім того, в мишей, які не отримували лікування, приблизно 40% бляшок були класифіковані за системою Stary як прогресивні (ступінь G4), і лише 14% були ранніми бляшками (ступіні

G1-G2). Натомість у групі лікування гідросміном бляшки були переважно ступеня G2-G3 (72%), тоді як лише 9% відповідали поширеній стадії атеросклерозу.

У подальших експериментах досліджували вплив гідросміну на запалення бляшок, клітинне старіння й окислювальний стрес. Атеросклеротичні ураження мишей, які отримували гідросмін, продемонстрували знижений уміст CD68⁺ макрофагів ($31 \pm 6\%$ зниження порівняно з групою без лікування, $p=0,0026$) і CD3⁺ Т-лімфоцитів ($30 \pm 5\%$ зниження, $p=0,0145$). Крім того, ПЛР-аналіз у режимі реального часу виявив зниження експресії запальних хемокинів (CCL2 та CCL5) і цитокінів (IL-1 β та TNF) у зразках аорти мишей, які отримували лікування, таким чином підтверджуючи протизапальний ефект гідросміну. Водночас гідросмін послаблював експресію p16, маркера передчасного старіння, індукованого запаленням і окисним стресом, а також TERT, субодиниці теломерази, що активується під час атерогенезу та відкриває прямий шлях до експресії прозапальних генів (рис. 4).

Результати, отримані *in vivo*, були доповнені серією експериментів *in vitro* на культурах гладком'язових клітин судин та ендотеліоцитів – ключових ефекторних клітин у судинній дисфункції, які модулюють судинний тонус, окисно-відновний баланс і запальну відповідь на патологічні стани, включаючи діабет.

У першому досліді гладком'язові клітини миші були піддані дії високої концентрації глюкози (30 ммоль/л) у спробі імітувати діабетичне середовище. Попередня обробка клітин гідросміном залежно від дози знижувала експресію хемокинів, цитокінів і прооксидантних генів, індукованих гіперглікемією, та чинила протилежний вплив на антиоксидантні гени. У наступній серії експериментів було показано, що гідросмін дозо- та часозалежно стимулює активність синтази оксиду азоту (NOS) і вивільнення NO в ендотеліальних клітинах людини, покращуючи таким чином функцію ендотелію.

Цінність отриманих результатів

Робота Jiménez-Castilla та співавт. є першим дослідженням, у якому ретельно оцінено на відповідних доклінічних моделях вплив гідросміну на судинну дисфункцію, пов'язану з гіперглікемією. Показано, що флавоноїд гідросмін чинить вазопротекторну дію при діабетичній ангіопатії за експериментальними даними, покращуючи функцію ендотелію та зменшуючи утворення атеросклеротичних бляшок. В основі цих ефектів лежать активація вивільнення eNOS і NO, пригнічення запального, окислювального стресу та шляхів клітинного старіння, а також індуція антиоксидантної відповіді.

Сприятливий вплив гідросміну на атеросклеротичні ураження був дуже помітним і гістологічно підтвердженим. Лікування гідросміном істотно зменшило розмір, ступінь і склад атеромних бляшок. Особливий інтерес викликав вплив гідросміну на гістологічні показники стабільності бляшок, зокрема зменшення відкладення ліпідів і підвищення вмісту колагену. Крім того, оцінка за класифікацією Stary підтвердила, що миші, які отримували гідросмін, мали менш серйозні атеросклеротичні ураження (ступінь G4), ніж миші з діабетом без лікування.

Деформованість еритроцитів і в'язкість крові є двома гемореологічними показниками, котрі впливають на тканинну перфузію. Незважаючи на геометричні характеристики кровоносних судин, гемореологічні властивості можуть також відігравати значну роль

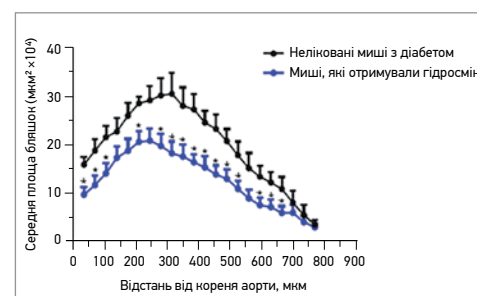


Рис. 1. Кількісне порівняння поширеності атеросклерозу по ходу аорти: в групі лікування гідросміном кількість уражень менша в усіх ділянках

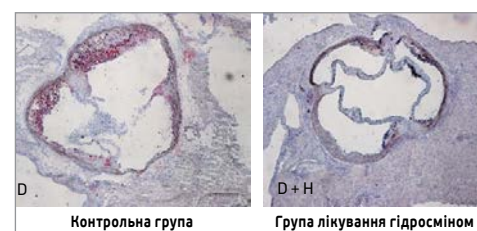


Рис. 2. Зрізи кореня аорти (забарвлення ОРО/гематоксиліном, збільшення x100). Лікування гідросміном зменшує відкладення ліпідів у стінці аорти діабетичних мишей

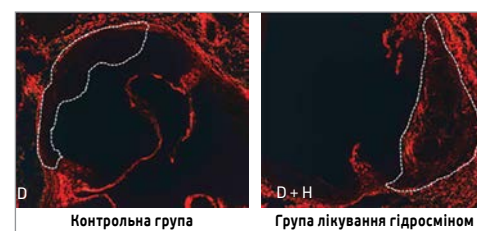


Рис. 3. Зрізи кореня аорти з контрастуванням колагенових волокон (забарвлення сиріусом червоним, збільшення x200). Лікування гідросміном збільшує вміст колагену в стінці аорти діабетичних мишей

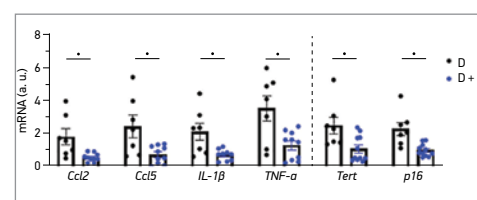


Рис. 4. ПЛР-аналіз експресії генів прозапальних цитокінів (CCL2, CCL5, IL-1 β , TNF- α) та генів старіння (TERT, p16) у зрізах аорти мишей

у кровопостачанні як за фізіологічних, так і за патологічних станів, впливаючи на достатню оксигенацію тканин. З цієї причини препарати, які збільшують деформованість еритроцитів та/або зменшують в'язкість крові, можуть бути корисними терапевтичними опціями в разі, якщо тканинний кровоток є нижчим від норми.

Зокрема, раніше було показано здатність гідросміну покращувати реологічні властивості крові. За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження [9] за участю пацієнтів із хронічними серцево-судинними захворюваннями, терапія гідросміном у дозі 400 мг 3 рази на день упродовж 6 тиж сприяла статистично значущому зменшенню часу фільтрації крові, що вказує на підвищену здатність еритроцитів до деформації. Також відзначалося зменшення в'язкості крові, яке хоча й не досягло статистичної значущості в загальній групі пацієнтів, але було найбільшим у підгрупі з найвираженішими порушеннями гемореології до лікування. Ці ефекти зумовлюють поліпшення кровотоку та перфузії тканин у пацієнтів із коморбідністю серцево-судинних захворювань і діабету.

Вочевидь, для оцінки ефективності вазопротекторної терапії потрібні подальші дослідження, проте гідросмін уже сьогодні демонструє потенціал як супутня терапія хронічних макросудинних ускладнень діабету шляхом зниження залишкового серцево-судинного ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Веносміл® (гідросмін)



Системний вазопротектор потрійної дії у коморбідного пацієнта

- зменшує прогресування атеросклеротичного ураження
- зміцнює капіляри та контролює лімфо-венозне повернення, усуваючи набряки
- поліпшує оксигенацію тканин та зменшує в'язкість крові

Інструкція для медичного застосування препарату ВЕНОСМІЛ (VENOSMIL)

Склад: 1 капсула містить гідросмін 200 мг; Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби, біофлавоноїди. Показання. Препарат застосовується для короточасного полегшення (протягом двох, трьох місяців) набряків та симптомів, пов'язаних з хронічною венозною недостатністю. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату. Побічні реакції. Звичайно лікування препаратом переноситься добре. Найчастіші побічні реакції: з боку травного тракту - біль у шлунку, нудота, з боку шкіри - тріщини, свербіж, з боку центральної нервової системи - слабкість, головний біль. Виробник. Фаес Фарма, С.А., Іспанія

Інструкція наведена в скороченому варіанті.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики



ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



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

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



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Діагностика та лікування оперізувального лишая і постгерпетичної невралгії: мультидисциплінарні клінічні рекомендації

Оперізувальний герпес (оперізувальний лишай) – вірусне захворювання, спричинене реактивацією вірусу вітряної віспи (varicella-zoster virus, VZV), первинне зараження яким у більшості випадків відбувається в дитинстві, після чого вірус переходить у латентну стадію та локалізується в гангліях дорзальних корінців і черепних нервів [1]. Характерною ознакою захворювання є наявність згрупованих везикул на еритематозному тлі, що переважно розташовані в межах одного дерматома, появі яких передують продромальний період з ознаками загального нездужання та болю в ураженій ділянці. Після зникнення висипу пацієнти можуть відчувати постійний сильний біль, тривалість якого >3 міс свідчить про наявність постгерпетичної невралгії, тому в цьому випадку варто якнайшвидше розпочати лікування оперізувального лишая з метою запобігання хронізації болю та розвитку неврологічних ускладнень [2].

При типовому клінічному перебігу захворювання встановлення діагнозу не викликає труднощів. Однак за нетипових проявів оперізувального лишая використання лабораторних методів із метою підтвердження діагнозу є виправданим, оскільки дозволить вчасно розглянути призначення специфічної противірусної терапії. Золотий стандарт діагностики VZV-інфекції – виявлення вірусної ДНК в отриманих зразках матеріалу, водянистий волозі камер ока, спинномозковій рідині, сироватці чи плазмі крові методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), чутливість і специфічність якого сягає майже 100% [3, 4]. Метод виявлення VZV-специфічних антитіл класів IgM, IgG та IgA може бути корисним у хворих з ознаками ураження гематоенцефалічного бар'єра у випадку, коли ранній ПЛР-діагностику не було проведено, а також за потреби ідентифікації наявності вірусу у внутрішньоочній рідині [5, 6]. Культивування VZV на диплоїдних фібробластах легень людини чи клітинах пігментного епітелію сітківки довгий час було золотим стандартом

діагностики захворювання, однак у зв'язку з нестабільністю вірусу чутливість цього методу коливається від 20 до 80% [7, 8].

Сучасна стратегія лікування оперізувального герпесу спрямована на зменшення вираженості болю та висипу в гострій фазі захворювання, покращення якості життя пацієнтів і запобігання чи зменшення інтенсивності хронічного болю (при постгерпетичній невралгії), а також розвитку інших гострих і хронічних ускладнень. Із цією метою хворим призначають ранню системну противірусну терапію (ацикловір, валацикловір, фамцикловір або бривудин), антигетерики та антисептики місцево [9].

Системну противірусну терапію рекомендовано призначати пацієнтам віком ≥50 років незалежно від локалізації висипу; хворим з ознаками ураження голови та ший; пацієнтам із помірним або сильно вираженим болем, а також із наявністю геморагічних або некротичних уражень шкіри чи багатосегментних уражень шкіри незалежно від локалізації; хворим на імунodefіцит; пацієнтам зі схильністю

до захворювань шкіри (наприклад, atopічний дерматит) та дітям й підліткам при тривалому місцевому лікуванні кортикостероїдами. Крім того, застосування системної противірусної терапії може бути розглянуто в пацієнтів віком до 50 років з оперізувальним герпесом кінцівок або тулуба та відсутністю ознак ускладненого перебігу захворювання [10, 11]. Хворим із наявністю ускладнень чи з високим ризиком їхнього розвитку рекомендована внутрішньовенна противірусна терапія, за відсутності показань до якої рішення про вибір перорального ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру чи бривудину ухвалюється на основі даних про частоту дозування, вартість препарату, наявність протипоказань, супутню патологію та взаємодію з лікарськими засобами. Перед початком противірусної терапії хворим із підозрою на хронічну хворобу нирок або з її наявністю варто визначити рівень креатиніну з подальшою корекцією дози ацикловіру, валацикловіру та фамцикловіру залежно від отриманих результатів оцінки функції нирок.

У контрольованих дослідженнях за участю хворих на оперізувальний лишай системне лікування ацикловіром [12, 13] і фамцикловіром [14] супроводжувалося швидшою регресією шкірних уражень та зменшенням інтенсивності болю порівняно з плацебо. Дані рандомізованого контрольованого дослідження свідчать про те, що застосування фамцикловіру в подвійній дозі супроводжувалося вираженішим зменшенням тривалості болю порівняно з ацикловіром [15]. В іншому рандомізованому контрольованому дослідженні наводяться результати статистично значущих переваг застосування фамцикловіру порівняно з валацикловіром щодо часу настання аналгетичної дії [16]. Оскільки застосування противірусної терапії супроводжується зменшенням тривалості й інтенсивності гострого болю, можна зробити припущення про її можливий позитивний вплив на якість життя пацієнтів, однак переконливих наукових даних наразі немає [17].

Згідно із сучасними рекомендаціями [18], розпочинати противірусну терапію варто протягом перших 72 год від появи перших симптомів захворювання. Однак призначати системну противірусну терапію можна й пізніше, зокрема, при появі нових везикул, наявності ознак шкірної, вісцеральної або неврологічної дисемінації, у разі очної чи вушної форми оперізувального герпесу та хворим з ослабленим імунітетом. Противірусну терапію слід продовжувати до моменту зникнення везикул. За появи нових везикул протягом періоду >7 днів варто повторно оцінити правильність встановлення діагнозу та припустити розвиток резистентності до противірусного препарату, при якій варто розглянути застосування альтернативних противірусних засобів (фамцикловіру чи бривудину) [19].

Лікування гострого болю, пов'язаного з оперізувальним герпесом, слід проводити шляхом застосування аналгетиків системної дії [20]. У разі легкої інтенсивності болю рекомендовано застосовувати нестероїдні протизапальні препарати чи інші неопіїдні аналгетики, при помірній – неопіїдні аналгетики в поєднанні з опіїдами помірної аналгезивної дії, за сильно вираженого болю – комбінацію неопіїдних аналгетиків та опіїдів сильної дії. При невропатичному характері болю рекомендовано додатково призначити протиепілептичні засоби

(габапентин або прегабалін) і за потреби їх можна поєднувати з антидепресантами (наприклад, амітриптиліном) [21].

Що стосується місцевого лікування, то немає переконливих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, які б демонстрували ефективність такої терапії. Однак антисептичні гелі, розчини продовжують використовувати в разі оперізувального лишая з метою прискорення загоєння ран, профілактики бактеріальних інфекцій та суб'єктивного полегшення болю в період гострої фази захворювання.

Одним із найпоширеніших ускладнень оперізувального герпесу є постгерпетична невралгія [22], яка характеризується наявністю помірно чи сильно вираженого болю в пацієнтів після зникнення висипу [23], що обмежує повсякденну активність хворих та погіршує їхню якість життя [24]. Результати метааналізу С.Н. Yeh та співавт. (2022) [25] свідчать про те, що застосування проліків (валацикловіру, фамцикловіру) було ефективнішим у лікуванні постгерпетичної невралгії порівняно із призначенням ацикловіру (відносний ризик 0,86, 95% довірчий інтервал 0,75-0,98; p=0,03). Отримані результати автори пов'язували із фармакокінетичними особливостями нових противірусних препаратів (валацикловіру, фамцикловіру). Крім того, застосування фамцикловіру характеризувалося кращою переносимістю серед пацієнтів, сприятливішим профілем безпеки та вищою біодоступністю порівняно з ацикловіром [26]. Різниця в ефективності між проліками й ацикловіром, на думку С.Н. Yeh та співавт. (2022) [25], могла бути пов'язана з недотриманням пацієнтами схеми лікування, що залежало від частоти прийому препаратів (ацикловір необхідно приймати 5 р/добу, а фамцикловір, валацикловір – 3 р/добу). В одному з рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень [27] зазначалося про те, що в хворих, які отримували фамцикловір, спостерігався швидший на 10 днів регрес постгерпетичної невралгії порівняно із застосуванням ацикловіру, тобто дані рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень [14-16, 26, 27] свідчать про те, що перевагу в лікуванні оперізувального лишая варто надавати сучасним противірусним засобам, одним із представників яких є фамцикловір. На українському фармацевтичному ринку фамцикловір представлений препаратом Віростат (виробництва АТ «Київський вітамінний завод», Україна), який виготовляється у вигляді вкритих оболонкою таблеток по 250 і 500 мг.

Для лікування оперізувального лишая Віростат призначають по 500 мг 3 рази на добу протягом 7 днів; пацієнтам з ослабленим імунітетом – по 500 мг 3 рази на добу протягом 10 днів.

Вчасна діагностика оперізувального герпесу та якнайшвидше призначення сучасної противірусної терапії дозволять досягти швидшої регресії симптомів захворювання, запобігти розвитку постгерпетичної невралгії та загалом покращити якість життя пацієнтів після перенесеного захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами статті: Gross G.E., Eisert L., Doerr H.W., et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Dtsch Dermatol Ges. 2020 Jan;18(1):55-78.

Підготувала Ірина Пікалюк

ВІРОСТАТ® — противірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю

- Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), — генітальний герпес
- Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), — оперізувальний лишай
- Прискорення лікування постгерпетичної невралгії⁴



- Фамцикловір входить до світових протоколів як препарат першої лінії для лікування та профілактики інфекцій, що викликаються Herpes Simplex та Varicella Zoster^{1,2,3}
- Фамцикловір має високу біодоступність — 77% (10-20% у ацикловіру та 54% валацикловіру)^{4,5,6}

Література: 1. Anderson R.J. Clinical aspects of infectious diseases. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018: 1410. 2. Guidelines for the Management of Herpes Zoster—issued by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 2012. Treatment, p. 26-30. 3. Gross G.E., et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Dtsch Dermatol Ges. 2020 Jan;18(1):55-78. 4. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 5. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 6. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 7. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 8. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 9. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 10. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 11. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 12. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 13. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 14. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 15. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 16. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 17. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 18. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 19. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 20. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 21. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 22. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 23. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 24. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 25. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 26. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод». 27. Инструкция для медицинского персонала: «Виростат». © ДТ «Київський вітамінний завод».

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Мукозальні вакцини для профілактики та попередження ускладнень гострих респіраторних інфекцій



О.А. Голубовська

Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів становлять значну проблему суспільної охорони здоров'я. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку в світі гострі респіраторні інфекції (ГРІ) переносять ≈500 млн осіб, із них 2 млн помирають унаслідок тих чи інших ускладнень [4]. У середньому кожен дорослий хворіє на ГРІ 1-2 р/рік, кожна дитина – до 6-8 р/рік. ГРІ є причиною найчастішого звертання пацієнтів по первинну медичну допомогу, а епідемії та пандемії респіраторних захворювань спричиняють безпрецедентне навантаження на систему охорони здоров'я загалом [3, 4].

Незважаючи на те що більшість людей сприймають ГРІ як легкі та безпечні хвороби, вони у ≈60% хворих є причиною ускладнень, іноді – фатальних, особливо в дітей віком до 4 років (рис.).

Безпрецедентні обмежувальні заходи, застосовані в світі з метою протидії поширенню коронавірусної хвороби-2019, призвели до зниження виникнення інших ГРІ. Так, сезон грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій (крім COVID-19) 2020-2021 рр. був найм'якшим за весь період спостереження, що спричинило зниження імунітету до цих хвороб. Але одразу після того як ці обмежувальні заходи були значно послаблені, в світі спостерігається не лише значне зростання респіраторних вірусних інфекцій, а й підвищується частка тяжких їх форм, поєднання спалахів декількох захворювань. Так, у США в сезоні 2022-2023 рр. виникла тяжка епідемія трьох респіраторних захворювань – грипу, COVID-19 та респіраторно-синцитіальної інфекції, яка отримала назву тридемії [26].

Слід пам'ятати, що ГРІ не лише можуть мати ускладнений перебіг у гострому періоді захворювання, спричиняючи розвиток бактеріальної суперінфекції, міокардитів, нефритів тощо, а й здатні загострювати супутні хронічні хвороби, як-от астма, хронічна обструктивна хвороба легень, хронічний гепатит або ниркова недостатність, діабет, серцево-судинні порушення, що, своєю чергою, може мати тяжкі наслідки [2, 3]. Ці стани не тільки знижують якість життя хворого та становлять для нього серйозну небезпеку, а й підвищують кількість госпіталізацій, їхню тривалість, терміни непрацездатності. В уніфікованому клінічному протоколі первинної медичної допомоги дорослим і дітям «Гострі респіраторні інфекції» (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 499 від 16 липня 2014 р.) зазначено, що середня тривалість хвороби при гострому фарингіті та гострому тонзиліті становить 7 діб, гострому бронхіті, ларингіті, трахеїті, бронхіоліті – 3 тиж [2-4].

За умов неускладненого перебігу ГРІ вірусної етіології не потребують призначення антибіотикотерапії. Водночас вторинні бактеріальні ускладнення, що виникають на тлі ГРІ вірусної етіології, потребують призначення адекватної антибіотикотерапії. Респіраторні віруси порушують мукоциліарний кліренс, руйнують війки епітелію дихальних шляхів і зумовлюють швидку колонізацію дихальних шляхів бактеріальною флорою

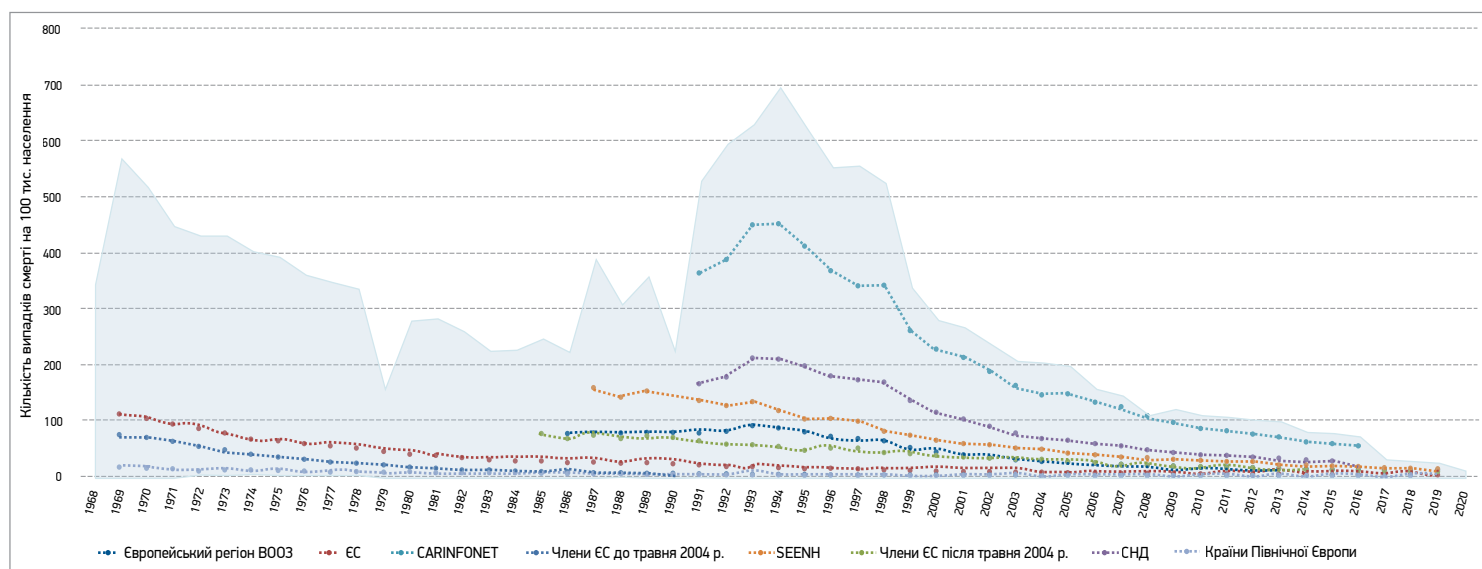


Рис. Смертність від гострих респіраторних захворювань, пневмоній, грипу в популяції хворих віком 0-4 роки (ЄРБ ВООЗ, 2021)

Примітки: ЕС – Європейський союз; СНД – Співдружність незалежних держав; CARINFONET – члени Інформаційної мережі центральноазійських республік; SEENH – члени Мережі охорони здоров'я Південно-Східної Європи.

(найчастіше *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) [1-3].

Звичайно, тяжкий та ускладнений перебіг ГРІ очікується в людей, що мають супутню патологію респіраторного тракту. Ці хворі потребують індивідуального підходу, у т. ч. щодо призначення антибіотикотерапії. У широкомасштабній клінічній практиці, на нашу думку, недостатньо уваги приділяється саме профілактиці розвитку як самих ГРІ, так і їхніх ускладнень, хоча сучасна медицина надає такі можливості.

Бактеріальні лізати (БЛ) – це сімейство «біологічних» препаратів, які були внесені до терапії багато десятиліть тому, але лише в останні 10 років був з'ясований механізм їхньої дії. Після перших досліджень *in vivo* висунуто гіпотезу, що клінічні ефекти БЛ пов'язані з їхньою здатністю спричиняти саме специфічну імунну відповідь проти бактеріальних антигенів [1]. У середині 1970-х рр. проведено дослідження, які встановили підвищення в слині пацієнтів специфічних IgA після перорального введення БЛ [5, 6-8]. У 1990-х рр. опис сімейства toll-подібних рецепторів та їхніх функцій [10] пояснило, як вроджена імунна система попереджається про наявність різних стимулів, у т. ч. бактеріального походження. В той самий період була описана центральна роль дендритних клітин у формуванні ефективної імунної відповіді [11]. З огляду на це показано, що різні БЛ здатні індукувати значну активацію та дозрівання ДК *in vitro* [12, 13]. Нещодавно під час використання полівалентного БЛ схожі ефекти змогли

спостерігати на В-, Т- і NK-клітинах, що корелювали з позитивними клінічними результатами [14, 15].

БЛ отримують шляхом фізичного або хімічного лізису. Так, Лантіген Б містить суспензію бактеріальних антигенів, отриманих у процесі контрольованого автолізу деяких видів мікроорганізмів, які є найчастішими збудниками інфекцій дихальних шляхів (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* групи А, *Brachmanella* (*Moraxella*) *catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* типу b і *Klebsiella pneumoniae*). Клінічне значення Лантігену Б *in vivo* вперше було описано в середині 1970-х рр. [18-20]. З того часу проведено декілька досліджень щодо цього конкретного препарату. Хоча перші випробування вважалися застарілими із процедурного погляду, препарат залишався у фармакологічному арсеналі як лікарів загальної практики, так і вузьких спеціалістів [21], а останнім часом проведено додаткові клінічні випробування, що відповідають сучасним вимогам щодо доказової медицини.

В подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому клінічному дослідженні було оцінено здатність Лантігену Б значно зменшувати загальну кількість респіраторних інфекцій у хворих із рецидивуючими респіраторними захворюваннями. Вторинними цілями були оцінка тривалості симптомів, необхідність у застосуванні лікарських засобів і кількість пропущених робочих днів. Додатково в підгрупі хворих з алергією оцінювалася кількість епізодів заго-стрення та застосування протиалергічних

препаратів. До випробування залучили 160 хворих, 79 з яких приймали Лантіген Б (основна група), а 81 – плацебо (контрольна група). Основними критеріями включення були хворі, котрі скаржилися на ≥2 епізодів загострення інфекцій верхніх дихальних шляхів протягом попереднього року, а також які не мали інших серйозних хвороб (рак, імунологічні захворювання тощо). Основна група отримувала Лантіген Б у формі сублінгвальних крапель. Бактеріальні антигени в цьому препараті містяться в дистильованій воді (рН-7,30), яка має невизначувану кількість хлоргексидину діацетату (0,02 мг/мл). Контрольна група отримувала плацебо з дистильованою водою з такими самими показниками рН та кількістю хлоргексидину, але бактеріальні антигени в пляшках були відсутні.

В контрольній групі спостерігали 1,43 епізоду респіраторних подій протягом 8 міс спостереження, тоді як в основній групі цей показник склав 0,86 (p=0,036). Схожий результат мали хворі з алергією (1,80 і 0,86 епізоду відповідно; p=0,047). Застосування антибіотиків зменшилось у >2 рази в основній групі порівняно з контролем (у середньому – 1,24 і 2,83 дня лікування відповідно). Логістичний регресійний аналіз показав, що передбачуваний ризик потреби в антибіотиках і нестероїдних протизапальних засобах зменшився на 52,1 і 30,6% відповідно. Що стосується кількості побічних реакцій, то суттєвої різниці в двох цих групах не спостерігалось, але застосування бронходилататорів, антигістамінних препаратів і місцевих кортикостероїдів було зменшено на 25,7;

56,2 і 41,6% відповідно в основній групі. Значне зниження епізодів інфекційного ураження респіраторного тракту свідчить про першочергове використання цього препарату із профілактичною метою. На думку авторів, Лантіген Б можна застосовувати як ефективний препарат першої лінії для профілактики епізодів ГРІ, адже здатність контролювати інфекції дихальних шляхів є особливо актуальною сьогодні, коли фіксується глобальне їхнє зростання [1, 22, 23].

Ще одне багатоцентрове дослідження провели за участю 212 пацієнтів (118 дорослих із хронічними захворюваннями респіраторного тракту та 94 дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями) у шести італійських дослідницьких центрах. Його метою було встановлення ефективності Лантігену Б для профілактики бактеріальних ускладнень та/або зменшення супутніх симптомів. У результаті профілактичного лікування Лантігеном Б середня частота рецидивів у дітей знизилася на 35,7% протягом 6-місячного періоду спостереження порівняно з контрольною групою. Поліпшення інших важливих параметрів, як-от кількість днів із високою температурою, кашлем і катаром у дітей, а також об'єктивні клінічні дані лімфатичних вузлів ший, грудної клітки та глотково-тонзиллярної ділянки в дорослих є ще одним доказом ефективності Лантігену Б [16].

Профілактична дія Лантігену Б при сублінгвальному застосуванні реалізується через стимуляцію місцевих імунних процесів шляхом абсорбції бактеріальних антигенів через слизову оболонку ротової порожнини та глотки [19, 20]. Це призводить до утворення секреторних IgA підслизовими плазматичними клітинами, які відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки дихальних шляхів. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що препарат має імуностимулювальну дію, наслідками чого є відновлення функціональних параметрів поліморфоядерних нейтрофілів до нормального рівня, збільшення продукції інтерлейкіну-1 в культивованих мононуклеарних клітинах, активна стимуляція вироблення IgM у лімфоцитах, що культивуються. Крім того, дослідження *in vivo* показали, що Лантіген Б підвищує рівень вироблення слинних та циркулюючих IgA, IgM, IgG [13-16, 17, 18, 23]. Отже, БЛ, що містяться в препараті, відіграють роль вакцини місцевої дії, сприяючи підвищенню протекторної активності слизової оболонки ротоглотки за рахунок вищезазначених механізмів.

Варто зазначити, що Лантіген Б – єдиний препарат БЛ в Україні, зареєстрований як вакцина, що підкреслює його суттєву профілактичну ефективність [24]. Такі сублінгвальні вакцини, що містять БЛ або суміш інактивованих бактерій, зараз широко застосовуються в світі не лише для профілактики респіраторних захворювань та їхніх ускладнень, а й для профілактики, наприклад, інфекцій сечових шляхів. На відміну від інших препаратів БЛ, які застосовуються сублінгвально, Лантіген Б має особливу технологію сольобілізації, що дозволяє швидко та повною мірою потрапити через епітелій до капілярів під'язикової ділянки, а це забезпечує максимальну біодоступність, максимальну прогнозовану імунну відповідь на антигени [23].

Останнім часом (у 2022 році) були проведені дослідження, які довели здатність Лантігену Б на 80% знижувати експресію ангіотензинперетворювального

ферменту-2 (тобто «вхідних воріт» для вірусу SARS-CoV-2) на епітеліальних клітинах дихальних шляхів [21, 22].

На підставі отриманих фактичних даних 27 червня 2019 р. спеціалістами Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) рекомендовано використовувати БЛ для профілактики рецидивуючих респіраторних інфекцій, за винятком пневмонії. Комітет EMA взяв до уваги результати клінічних досліджень, дані щодо побічних ефектів і поради експертної групи з інфекційних захворювань [25].

На завершення варто зазначити, що сублінгвальне застосування мукозальних вакцин, зокрема Лантігену Б, для профілактики, зменшення ризику розвитку бактеріальних ускладнень

рецидивуючих респіраторних епізодів заслуговує на більш значне поширення в широкомасштабній клінічній практиці, оскільки є простим, природним та ефективним методом, який майже не має побічних ефектів, не потребує інвазивних втручань. Але кому призначати Лантіген Б насамперед?

Лантіген Б призначають пацієнтам, які мають хронічні або рецидивуючі ураження дихальних шляхів і ЛОР-органів, а також хворим, для котрих хворіти на різні ГРІ особливо небезпечно – навіть 1 епізод може мати серйозні ускладнення чи наслідки (ураження серця, нирок, головного мозку, цукровий діабет тощо). Препарат призначають 2 р/рік дорослим і дітям віком від 1 року за відсутності ознак ГРІ.

Профілактика респіраторних хвороб шляхом специфічної вакцинації Лантігеном Б є особливо важливою саме зараз, тобто в надзвичайних умовах війни, коли в хворих у будь-який час може бути обмежений доступ не лише до медичної допомоги, а й до аптечної мережі, що створює додаткові ризики тяжких ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.



ЛАНТІГЕН Б

ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІЗАТІВ З ВИСОКИМ СТАТУСОМ ВАКЦИНИ^{1,2}



ХВОРІТИ ЗАРАЗ АБСОЛЮТНО НЕДОРЕЧНО.

ВАКЦИНУЙТЕСЬ ЛАНТІГЕН І ПОЧУВАЙТЕСЯ БЕЗПЕЧНО!

Діти від 1 до 10 років²:
15 крапель 1 раз на добу (вранці, бажано натще, під язик)

1 флакон (24 дні)



Перерва 2-3 тижні



1 флакон (12 днів)

Діти від 10 років і дорослі²:
15 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері, під язик)

2 флакона (24 дні)



Перерва 2-3 тижні



1 флакон (12 днів)



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лантіген Б. Затверджена Наказом МОЗ України 23.04.2020 № 945.
2. Комpendium 2020, <https://compendium.com.ua/info/359181/lantigen-b/>.

СКОРОЧЕНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЛАНТІГЕН Б, РП UA/18057/01/01.

Склад: діюча речовина: 1 мл суспензії містить суміш бактеріальних лізатів: *Staphylococcus aureus* 79,6 АО; *Streptococcus pyogenes* групи А 126,2 АО; *Streptococcus pneumoniae* типу 3 63,2 АО; *Haemophilus influenzae* типу В 50,2 АО; *Branhamella catarrhalis* 39,9 АО; *Klebsiella pneumoniae* 39,8 АО. Лантіген Б містить суспензію бактеріальних антигенів, отриманих у процесі контрольованого автолізу деяких видів мікроорганізмів, які є найбільш частими збудниками інфекцій дихальних шляхів. Препарат при сублінгвальному застосуванні сприяє стимуляції місцевих імунних процесів шляхом абсорбції бактеріальних антигенів через слизову оболонку порожнини рота та глотки. **Показання:** Діти: профілактика рецидивуючих випадків бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей з більшою кількістю випадків захворювання для їх віку, ніж очікувалося. Препарат може зменшити кількість та інтенсивність випадків інфікування. Дорослі: профілактика рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів: у деяких пацієнтів, препарат може сприяти зменшенню кількості та інтенсивності випадків інфікування. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Аутоімунні захворювання. Гострі кишкові інфекції. Повний перелік можливих побічних ефектів, взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, особливості застосування та дози вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.**

Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

БРУСЧЕТТІНІ С.Р.Л.
Bia Iconzo 6, Генуя, 16147, Італія.
BRUSCHETTINI

Dileo
F A R M A

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27
dileo-farma.com.ua

КОНКОР® КОНКОР® КОНКОР®

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!



УНІВЕРСАЛЬНИЙ* КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ В-БЛОКАТОР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН¹⁻⁶



*Конкор має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги^{1,2}. АГ- артеріальна гіпертензія, ХКС – хронічний коронарний синдром, ХСН – хронічна серцева недостатність

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® та Конкор® Кор. 2. Sobko, M. et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A two-world, multi-center study. Pharmacological research 139 (2019): 106-111. 3. The CanVAS Investigators. Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999 Jan 2;353(9144):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):489-79. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBIS2), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBIS2 Investigators. J Am Coll Cardiol. 1995 Jan;25(1):231-4. 6. Predictors of antihypertensive drug response: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENES Study). Am J Hypertens. 2007 Mar;20(3):311-8. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на сайтах, інтернет-ресурсах, спеціалізованих 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, вкриті плівковою оболонкою. Селективні бета-адренорецептори. Показання: АГ, ХС (стенокардія), ХСН (системною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з АГ/ХС), гіпертензією, у разі необхідності – серцевими глікозидами. Протипоказання: Гостро СН або СН у стадії декомпенсації, що потребує інтенсивної терапії, істеричний афект, АГ білоїда II і III ступеня (за винятком пацієнтів з супутнім високим ризиком), синдром слабкості синусового вузла, СА брадикадія, синдроми брадикадії, синдроми брадикадії, також форма брадикадії естери, різьблені порушення периферичного кровообігу або вазодилататори. Фізіологічно, що не живає: незначальний ефект підвищення чутливості до бісопрололу або інших компонентів препарату. Побічні реакції: брадикадія, запори, погіршення СН, запорові, головний біль, нудота, блювотки, діарея, запор, відчуття люту або іншими в кінцівках, артеріальна гіпотензія, астена, фармакологічні властивості: високобіоактивний (В)-адренорецептор. Преп'ятує реакцію на симпатоадреналіну активність, блокує рецептори серця та нерво – чинить антиаритмічну та гіпотензивну дію, вилучає відліску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. Виробник: Марк Хелсінг КГФ, Нідерланди /Mark Healthcare KGA, Germany. Найменування та місце знаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО Україна» бул. 2-го Листопада, м. Київ, 01224, Україна, тел. +38 (044) 281 22 32. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування препаратів.

 **acino**