



Доктор медичних наук, професор  
**Олена Товажнянська**

**Біль у грудній клітці.  
Коли пацієнту  
потрібен невролог?**



Читайте в рубриці **Невро, Психо**  
на сторінці **12**

Доктор медичних наук, професор  
**Ірина Волошина**

**Діагностика й алгоритм  
лікування  
ревматоїдного артриту  
на первинній ланці**



Читайте на сторінці **6**

Доктор медичних наук, професор  
**Вікторія Ткаченко**

**Перша медична допомога  
за тривоги, депресії  
та інших психічних розладів**



Читайте в рубриці **Невро, Психо**  
на сторінці **13**

# ПОВЕРНЕННЯ ДО РЕАЛЬНОСТІ

- ✓ **Комплаєнс для пацієнта завдяки швидкому всмоктуванню** <sup>2, 3</sup>
- ✓ **Можливість застосовувати ОДТ сублінгвально (при проблемах з ковтанням)** <sup>4</sup>
- ✓ **Кращий метаболічний профіль:** <sup>2, 5</sup>
  - Нижче збільшення ваги
  - Втрата ваги при переході з СОР на ОДТ (на вищих дозах втрата ваги більша)

## Ви обираєте **ОЛАНЗАПІН!**

- ✓ Шизофренія
- ✓ Маніакальний епізод

## Золафрен пропонує форму та дозу в залежності від клінічної ситуації

- ✓ Профілактика рецидивів при біполярному розладі
- Дози знаходяться в межах 5–20 мг/день, як зазначено в короткій характеристиці продукту Європейського Союзу і етикетці FDA<sup>6</sup>

**Золафрен**  
оланзапін

**Золафрен Fast**  
оланзапін ОДТ  
З АПЕЛЬСИНИМ СМАКОМ<sup>1</sup>



СОР таб.  
5 мг № 30,  
10 мг № 30



**NEW**

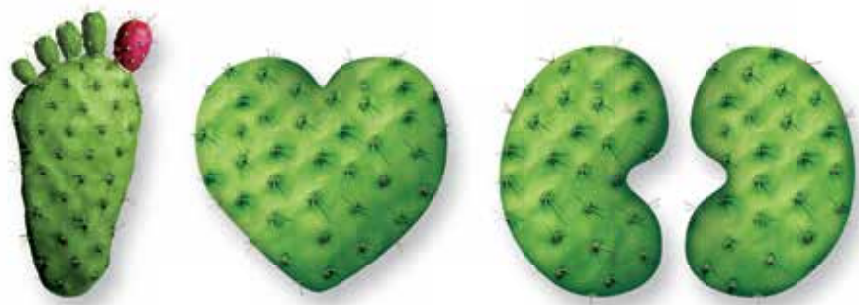
ОДТ таб.  
10 мг № 28,  
20 мг № 28

СОТ – стандартна таблетка для перорального застосування. ОДТ – таблетка, що диспергується в ротовій порожнині.  
**Золафрен**, таблетки № 30, 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг оланзапіну. **Золафрен Фаст**, таблетки № 28, що диспергуються в ротовій порожнині містить 10 мг або 20 мг оланзапіну. **Показання:** лікування шизофренії, підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії, лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступенів, профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних компонентів препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми. **Побічні реакції:** (спостеріга-

лися у ≥ 1% пацієнтів): сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівнів пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози та тригліцеридів у крові та інші. Р.П. № UA 2604/01/01, № UA 2604/01/02/. **Виробник.** АТ «Адамед Фарма», Польща.  
**Коротка інформація для медичного застосування препаратів Золафрен та Золафрен Фаст.** Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Золафрен Фаст. 2. B. Łoza, Przegląd Kliniczny Review of Clinical Neuropsychiatry VOL. 5 (NR 4)/2013: 231-235. 3. Istvan Bitter et al. The World Journal of Biological Psychiatry, 2010; 11: 894-903. 4. John S. Markowitz et al. Journal of Clinical Pharmacology, 2006; 46: 164-171. 5. Bharat Chawla et al, Hum. Psychopharmacol Clin Exp, 2008; 23: 211-216. 6. L. San et al., CNS Neuroscience & Therapeutics 14 (2008) 203-214.

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання

Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.  
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповязань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA\_Adn\_03\_2022\_V1\_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

# Подагра та гіперурикемія — фактори ризику серцево-судинних захворювань, на які можна вплинути

**Гіперурикемія та подагра поширені серед населення розвинених країн, особливо серед чоловіків, при цьому безсимптомне підвищення рівня сечової кислоти (СК) трапляється частіше за клінічно явну подагру. Дійсно, подагра, яка століттями вважалася хворобою заможних людей, котрі добре харчуються, уражає ≈2-3% чоловіків, а гіперурикемія, що визначається в Європі як рівень СК у крові >360 мкмоль/л, наявна в 25-30% чоловіків у Швейцарії [1].**

Європейські й американські рекомендації щодо лікування гіперурикемії та подагри на сьогодні є чіткими: пацієнтам із безсимптомною гіперурикемією не слід розпочинати терапію, що знижує СК, їх потрібно лікувати шляхом корекції способу життя [2-4]. Натомість усі пацієнти, які перенесли напад подагри, повинні отримувати урадознижувальну терапію для досягнення і підтримання рівня СК нижче за поріг кристалізації – <360 мкмоль/л і навіть <300 мкмоль/л у разі тяжкої подагри. Однак таке консервативне ставлення до безсимптомної гіперурикемії регулярно ставиться під сумнів [5-7]. За даними епідеміологічних досліджень, гіперурикемія визнається незалежним фактором серцево-судинного ризику, тому в деяких національних рекомендаціях, наприклад в Японії, уже запропоновано лікувати безсимптомну гіперурикемію, коли рівні СК >480 мкмоль/л [8], а в настанові Європейського товариства кардіологів із лікування гіпертензії рекомендовано вимірювати рівень СК у плазмі крові як один із факторів ризику серцево-судинних захворювань [9].

## Гіперурикемія, подагра та серцево-судинний ризик

Перші зв'язки між рівнем СК і виникненням серцево-судинних подій були зареєстровані ще в 1950-х роках [10]. У 1999 році перший аналіз Фремінгемського дослідження серця за участю 6763 осіб середнього віку (47 років) показав, що вихідний рівень СК є прогностичною ознакою ризику серцево-судинної смертності та коронарних подій у жінок, але не в чоловіків [11]. Натомість за допомогою першого аналізу Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES I) у Сполучених Штатах Америки, використовуючи дані, зібрані між 1971 і 1975 роками з подальшим спостереженням протягом 16 років, зроблено висновок, що СК є незалежним фактором ризику серцево-судинних подій як у чоловіків, так і в жінок навіть після корекції на інші відомі фактори ризику [12].

В сучасних дослідженнях вивчали вплив на ризик серцево-судинних захворювань траєкторії рівня СК протягом декількох десятиліть у молодих людей. Зокрема, дослідження CARDIA показало, що в чоловіків і жінок, у яких рівень СК підвищується найбільше протягом середнього періоду 10 років, ризик розвитку серцевих захворювань, серцевої недостатності чи цереброваскулярних подій збільшується у 2,89 рази порівняно з тими, в кого рівень СК залишався стабільним протягом тривалого часу [13].

Водночас причинно-наслідковий зв'язок між СК і серцево-судинними подіями залишається предметом дискусій, оскільки гіперурикемія дуже часто пов'язана з іншими факторами ризику, як-от: дисліпідемія, гіпертензія, ожиріння або діабет. Отже, не можна виключити зворотного причинно-наслідкового зв'язку чи ефекту залишкових змішаних факторів, таких як алкоголь або надмірне споживання цукрів [14].

## Чому гіперурикемія пов'язана з підвищенням серцево-судинним ризиком?

Численні експериментальні дослідження дозволили визначити механізми негативного впливу гіперурикемії та подагри на серцево-судинну систему. Як продемонстровано на рисунку, одним із них є накопичення

кристалів СК у тканинах, зокрема в серці та деяких судинах [14]. Важливу роль відіграє розвиток системного запалення з активацією нейтрофілів і макрофагів і стимуляцією прозапальних цитокінів, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією та підвищенням окисного стресу [15]. Ці фактори на сьогодні визнано причинами розвитку атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень; деякі з них також спричиняють ураження суглобів. Інший механізм токсичності – внутрішньоклітинне відкладення СК, що може відбуватися в нирках і печінці. Вважається, що СК опосередковує окисний стрес мітохондрій і пов'язана з метаболічними ефектами, як-от: резистентність до інсуліну, накопичення жиру в печінці та розвиток атеросклерозу [16, 17].

## Профілактика серцево-судинних ускладнень у разі подагри та гіперурикемії: яка ціль є правильною?

Згідно з експертними настановами, основною терапевтичною метою лікування подагри та гіперурикемії є зниження рівня СК у плазмі до значень <360 мкмоль/л, щоб запобігти відкладенню уратів у тканинах і нападам подагри. Але чи є ця ціль адекватною для запобігання серцево-судинним ускладненням, пов'язаним із гіперурикемією? Це запитання поставила робоча група Італійського товариства гіпертонії у своєму проекті URRAH [18]. У цій програмі було проведено декілька порогових аналізів із використанням даних із загальної популяції Італії, які включали 23 475 осіб (середній вік – (57±15 року), чий артеріальний тиск становив 143/85±24/13 мм рт. ст. За учасниками спостережали майже 20 років. Визначені порогові значення рівнів СК у плазмі крові, пов'язані з найвищим ризиком серцево-судинних наслідків, були нижчими за порогові значення, фактично рекомендовані для профілактики подагри. Наприклад, для загальної смертності розрахований поріг становив 282 мкмоль/л, а ризик фатального інфаркту суттєво зростає уже за рівня СК 342 мкмоль/л. Ці спостереження порушують питання щодо майбутніх рекомендацій, але отримані

порогові значення необхідно перевірити в проспективних рандомізованих контрольованих дослідженнях. Одним із можливих пояснень може бути те, що в деяких пацієнтів з явно «нормальною» СК у сироватці розвиваються серцево-судинні ускладнення внаслідок внутрішньоклітинного накопичення СК. Нещодавно ті самі італійські автори запропонували використовувати співвідношення СК сироватки / креатинін сироватки як прогностичний фактор ризику серцево-судинних захворювань, при цьому співвідношення >5,35 має хорошу прогностичну цінність серцево-судинного ризику, пов'язаного з гіперурикемією [19].

## Вплив препаратів, що знижують СК, на серцево-судинні та ниркові ускладнення

Якщо гіперурикемія та подагра відіграють значну роль у розвитку серцево-судинних та ниркових захворювань, слід очікувати, що зниження рівня СК у результаті терапії інгібіторами ксантиноксидази (алопуринол або фебуксостат) супроводжуватиметься значним зниженням смертності, частоти серцево-судинних і ниркових подій. Проте на сьогодні рівень доказовості такого захисту залишається низьким через неоднорідність результатів [14].

У дослідженні ALL-HEART 5937 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (але без подагри в анамнезі) випадковим чином розподіляли для прийому алопуринолу чи звичайного лікування [20]. Після спостереження в середньому протягом 4,8 року не було виявлено різниці за частотою серцево-судинних кінцевих точок, як-от: нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, серцево-судинна смерть або смерть від усіх причин. На підставі цих результатів автори дійшли висновку, що алопуринол не слід використовувати для вторинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

В подальших дослідженнях порівнювали серцево-судинні ефекти алопуринолу та фебуксостату в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Перші порівняння двох інгібіторів ксантиноксидази –

в дослідженнях CARES [21] та FAST [22] – не продемонстрували переваг однієї молекули над іншою. В дослідженні FREED, яке включало пацієнтів літнього віку з гіперурикемією та підвищеним ризиком церебральних, серцево-судинних чи ниркових ускладнень, хворих рандомізували для прийому фебуксостату або для традиційного лікування протягом 3 років [23]. Застосування фебуксостату було пов'язано зі значущим зниженням первинної кінцевої точки, яка включала 3 елементи: церебральні, серцеві та ниркові події (23,3 проти 28,7%;  $p=0,02$ ), хоча статистична значущість була здебільшого зумовлена зниженням ризику альбумінурії. Зовсім недавно аналіз найбільшої когорти, що дозволяє порівнювати алопуринол із фебуксостатом, не продемонстрував жодної різниці між двома засобами лікування подагри за впливом на серцево-судинні події. Однак ризик смерті від усіх причин був на 16% нижчим у групі фебуксостату [24].

Що стосується захисту нирок, то в декількох оглядах було зроблено висновок, що немає достатніх доказів на підтримку ренопротекторних ефектів інгібіторів ксантиноксидази в пацієнтів із ХХН та гіперурикемією, хоча деякі групи хворих можуть отримати користь від зниження рівня СК. Було проведено 3 проспективні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження (FEATHER, PERL і CKD-FIX) із метою продемонструвати здатність цих препаратів уповільнювати погіршення функції нирок у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю 3 стадії. Ці 3 дослідження не продемонстрували суттєвого впливу інгібування ксантиноксидази на функцію нирок. Однак можливо, що вони включали пацієнтів на надто пізніх стадіях хвороби нирок, щоб відчувати позитивний вплив такої терапії [14]. Зрештою ретроспективний аналіз дослідження FEATHER показав, що фебуксостат уповільнював зниження функції нирок у пацієнтів із ХХН 3 стадії з безсимптомною гіперурикемією без протеїнурії [27], тому варто вивчити ранне лікування пацієнтів із ХХН детальніше.

## ВИСНОВКИ

Зростає кількість експериментальних доказів того, що гіперурикемія сприяє прогресуванню серцево-судинних захворювань через відкладення уратів у тканинах і внутрішньоклітинне накопичення СК, а це зумовлює хронічне запалення. Сьогодні не рекомендується лікувати безсимптомну гіперурикемію, якщо лише рівень СК не надто підвищений. З іншого боку, щоб запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень, можливо, потрібно досягти порогових значень СК, які є нижчими за рекомендовані наразі. Для досягнення цих цілей інгібітори ксантиноксидази залишаються препаратами першої лінії. У довгостроковому лікуванні гіперурикемії та профілактиці нападів подагри фебуксостат є так само ефективним, як і алопуринол, але з кращою переносимістю й прихильністю до лікування, що дозволяє більшій кількості пацієнтів отримувати потрібну терапію. Сьогодні існує консенсус щодо подальшого дослідження ролі СК у розвитку ниркових і серцево-метаболічних ускладнень. Плануються нові дослідження з удосконаленням дизайном, щоб перевірити реальні переваги зниження рівня СК у пацієнтів із гіперурикемією.

За матеріалами: Burnier M. Gout and hyperuricaemia: modifiable cardiovascular risk factors? *Front Cardiovasc Med.* 2023 May 25; 10: 1190069. doi: 10.3389/fcvm.2023.1190069. PMID: 37304945; PMCID: PMC10248051.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

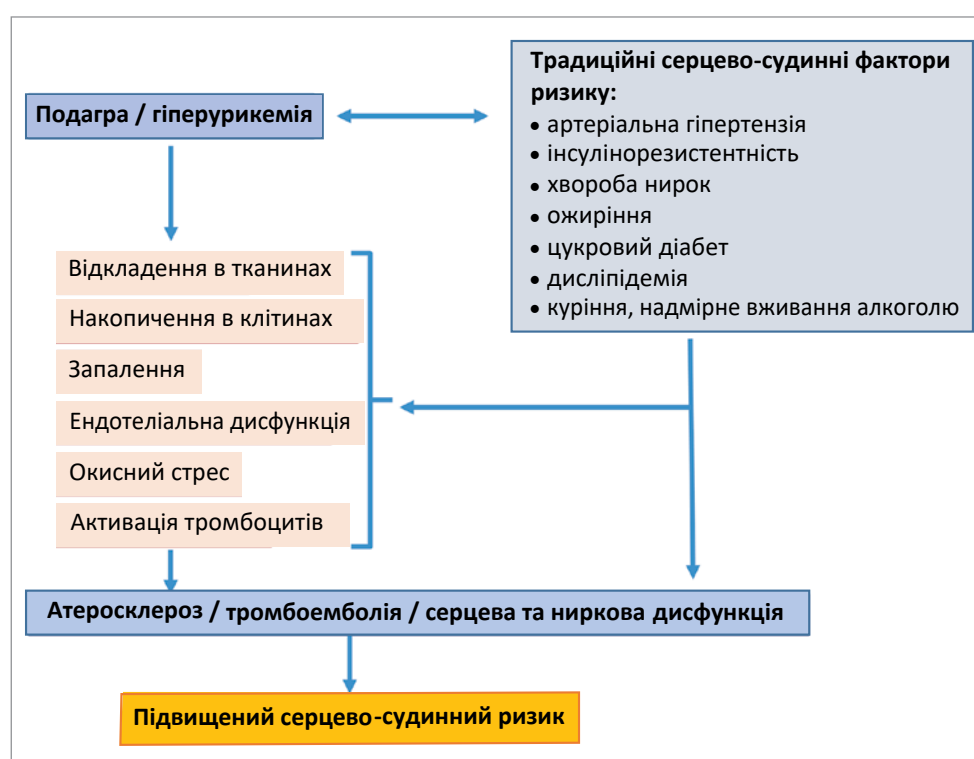


Рис. Потенційні механізми зв'язку між подагрою, гіперурикемією та підвищенням серцево-судинним ризиком

## Індекс гірфікації – новий біомаркер великого депресивного розладу

Великий депресивний розлад (ВДР) – це складна та виснажлива хвороба, яка є предметом інтенсивних медичних експериментів. Попередні дослідження виявили зв'язок між патологією й аномальним згортанням кори головного мозку, але надійність цього фізіологічного показника залишалася недоведеною. Дослідження науковців із Кореї, опубліковане в *Psychological Medicine*, повідомляє про успішну ідентифікацію біомаркера на основі нейровізуалізації, який міг би революційно змінити діагностику хвороби.

Зовнішній шар людського мозку – кора – має вигляд лабіринту тканинних складок. Вершини або рельєфні поверхні цих складок, звивини, відіграють важливу роль у належному функціонуванні мозку. Неправильна гірфікація (розвиток звивин) пов'язана з різними неврологічними розладами, одним із яких є ВДР.

Локальний індекс гірфікації (LGI) – це співвідношення викривлених і згладжених поверхонь кори в досліджуваній ділянці, отримане в результаті вимірювання складчастості кори головного мозку за допомогою сканування. Корейські вчені порівнювали значення LGI для коркових зон мозку пацієнтів із ВДР із відповідним показниками здорових добровольців. Дані нейровізуалізації, використані для порівняння й аналізу обох груп, були отримані за допомогою магнітно-резонансної томографії. В осіб із ВДР виявили гіпогірфікацію – стан, що характеризується зменшенням кортикального згортання. Пацієнти із ВДР мали значно нижчі значення LGI в 7 із 66 оцінених ділянок кори (в обох півкулях мозку), таких як префронтальна кора, передня поясна кора, острівець і кілька скроневих і тім'яних ділянок. Зазначені зони впливають на емоційну регуляцію. Це означає, що аномальні схеми згортання кори можуть бути пов'язані з дисфункцією нейронних ланцюгів, залучених до емоційної регуляції, сприяючи патофізіології ВДР. Крім того, дослідники зазначили, що клінічні характеристики хвороби, включно з рецидивами та тривалістю захворювання, були пов'язані зі збільшенням звивин у кількох потиличних і скроневих ділянках кори.

Джерело: [https://www.korea.ac.kr/user/boardList.do?boardId=477557&siteId=en&page=1&id=en\\_060106000000&boardSeq=495792&command=albumView](https://www.korea.ac.kr/user/boardList.do?boardId=477557&siteId=en&page=1&id=en_060106000000&boardSeq=495792&command=albumView)

## Нові підходи до лікування наслідків родової асфіксії

Пошкодження мозку, викликане дефіцитом кисню, є однією з основних причин смерті новонароджених у всьому світі. Щороку внаслідок асфіксії помирає

1 млн немовлят. Дослідники з Університетської лікарні Бонна і DZNE (Німеччина) на тваринній моделі дослідили можливість застосування 25 різних активних речовин при лікуванні асфіксії. Сім із них виявилися ефективнішими, ніж стандартна терапія штучного охолодження; з-поміж них найкращий результат продемонстрував кофеїн. Матеріали та висновки дослідження, опубліковані в журналі *Scientific Reports*, можуть прокласти шлях до нових підходів лікування асфіксії в новонароджених.

Для лікування родової асфіксії протягом кількох років використовується так звана терапевтична гіпотермія. Вона передбачає зниження температури тіла немовляти приблизно до 33 °C протягом кількох днів, а потім її поступове підвищення. «Охолодження уповільнює метаболізм і дає мозку можливість регенерувати клітини. Це збільшує шанси на виживання та зменшує ризик розвитку віддалених наслідків», – пояснює професор Хеммен Сабір.

На основі досліджень, проведених іншими дослідницькими групами, команді професора Хеммена Сабіра вдалося виокремити 25 багатообіцяючих агентів, які потім протестували на тваринній моделі в умовах дефіциту кисню. Лікування тривало до 6 днів залежно від конкретного агента й умов щодо його застосування, які були отримані з попередніх досліджень. Деякі агенти вводили завчасно – незадовго до кисневої депривації.

Через 7 днів після позбавлення кисню мозок тварин досліджували на наявність пошкоджень. «Лікування кофеїном було найефективнішим, втрата мозкової речовини тут була найменшою, а також значно меншою, ніж при гіпотермічному лікуванні, – зауважує Х. Сабір. – Відомо, що кофеїн має протизапальну дію. Наше дослідження доводить, що йому також притаманний надзвичайний нейропротекторний вплив». Шість інших агентів також показали кращі результати, ніж стандартна терапія. До них відносять гормон мелатонін, ліки від подагри, протиалергічний препарат і риб'ячий жир.

«Перевага медикаментозного лікування полягає в тому, що для нього не потрібне складне медичне обладнання. Якщо кофеїн справді виявиться препаратом вибору, ми матимемо засіб, який є дешевим і легкодоступним. Така форма терапії буде особливо корисною для країн, що розвиваються. Але, безсумнівно, цей підхід також можна використовувати в країнах із високим рівнем доходу, якщо за результативністю він перевершить гіпотермічне лікування», – зазначив Х. Сабір.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2023-07-approaches-consequences-birth-asphyxia.html>

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

**Health-ua.com**  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань  
Видавничого дому «Здоров'я України»  
на одному сайті!

Нам сайт

Наша сторінка Facebook

TELEGRAM КАНАЛ  
HEALTH-UA.COM

ПІДПИСУЙСЯ  
ДІЛАСЯ  
З КОЛЕГАМИ

СПЕЦПРОЕКТИ

1827 Комісія «Санофі» включила в гуманітарну програму 12 річну українку з рідкісною хворобою

1817 Міжнародний конгрес в Лабіорсанці медицини 2020

1822 Онлайн-презентування в Українському кризовому медіа центрі на тему: «Чому не можна згорати

1812 Українським учням розробили метод лікування аутистичних заплесаних

1741 Гіпотензивна терапія: чому кардіологи намагаються набирати вагу і м'ясо?

ВИБІР РЕДАКЦІЇ

COVID-19: відкриті фактори британського подвійного рекомбінанту на найкращій

Новий коронавірус: структура геному, реплікація та патогенез

Терапія депресії у дорослих пацієнтів в умовах геронтологічної допомоги

Туберкульозні пневмонії та респіраторні передачі збудників: потенційна можливість зникнення

## НОВИНИ МОЗ

Три роки пандемії COVID-19  
в Україні в цифрах

1 липня в Україні завершується дія карантину та режиму надзвичайної ситуації у зв'язку з пандемією коронавірусу. Таке рішення днями ухвалив Кабінет Міністрів України. Раніше заяву про те, що пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) більше не є надзвичайною ситуацією оприлюднила Всесвітня організація охорони здоров'я. Такого висновку експерти дійшли на основі світової тенденції до зниження рівнів смертності від COVID-19, загальної кількості госпіталізацій і госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії, пов'язаних із COVID-19, а також з огляду на високий рівень імунітету до вірусу SARS-CoV-2, який сформувався в глобальній популяції здебільшого завдяки масовій вакцинації населення.

В Україні карантин через COVID-19 тривав понад три роки – від березня 2020-го. Скільки українців мали підтверджений діагноз коронавірусної інфекції, скільки змогли побороти COVID-19, а скільки, на жаль, ні? Мовою цифр пандемія COVID-19 в Україні виглядає так.

Кількість підтверджених випадків, у тому числі:	<b>5 562 748</b> • у дітей – 417 802 • у медичних працівників – 154 637 • у вакцинованих осіб – 574 416
Померли, в тому числі:	<b>112 478 осіб</b> • діти – 89 • медичні працівники – 1256
Кількість проведених досліджень	<b>36 408 373</b>

Водночас важливо пам'ятати, що COVID-19 нікуди не зникає, а коронавірус SARS-CoV-2 циркулюватиме й надалі. Проте хвороба перейшла до групи так званих сезонних захворювань, як-от грип. Відтак, скасування карантину не скасовує вакцинацію – вона залишається єдиним способом запобігти тяжкому перебігу захворювання, розвитку ускладнень і смерті. В Україні щеплення проти COVID-19 залишаються рекомендованими і безоплатними. Країна забезпечена вакциною в межах програми COVAX на 2024 рік.

Розроблено клінічну настанову з лікування  
ігрової залежності

Клінічна настанова ґрунтується на даних доказової медицини про ефективність і безпеку медичних втручань, психотерапії, фармако-терапії й організаційних принципів її надання та включає передовий міжнародний досвід лікування лудоманії. Цей документ стане основою для розробки і впровадження протоколу (стандарту) лікування ігрової залежності. Клінічну настанову було розроблено в рамках масштабного дослідження залежності від азартних ігор (лудоманії), яке проводилося командою експертів, соціологів і науковців громадської спілки «Центр відповідальної гри» (RGC) і ДУ «Інститут психіатрії, судово-психіатричної експертизи та моніторингу наркотиків МОЗ України».

Цього року в Україні було проведено всеукраїнське дослідження залежності від азартних ігор (лудоманії). В рамках випробування сформовано низку рекомендацій, які сприятимуть попередженню та лікуванню ігрової залежності в Україні, а саме:

- вивчено ігрову поведінку гравців та описано портрети українського гравця («безпроблемний», «проблемний», «патологічний»);
- розроблено валідизований тест (анкету) самодіагностики для гравця для раннього виявлення проблем з азартними іграми;
- підготовлено клінічну настанову з лікування ігрової залежності (лудоманії).

## Довідка

Responsible Gambling Center (RGC) – громадська спілка «Центр відповідальної гри», яка об'єднує науковців, соціологів, лікарів, психологів та юристів. Серед стратегічних завдань RGC – проводити науководослідну роботу, навчати людей грати відповідально, захищати дітей та молодь від ризиків азартних ігор, допомагати проблемним і залежним гравцям та членам їхніх сімей, збільшувати доступність медпослуг для людей із ризиком і залежних гравців.

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

## ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ



ПСИХІАТРІЯ

Оланзапін у формі таблеток,

що диспергуються в ротовій порожнині:

особливості та переваги ..... 8

Можливості рослинних препаратів у лікуванні тривожних розладів

і підвищенні стресостійкості

М.М. Селюк ..... 10-11

Біль у грудній клітці.

Коли пацієнту потрібен невролог?

О.Л. ТОВАЖНЯНЬСЬКА ..... 12

Перша медична допомога за тривоги,

депресії та інших психічних розладів

В.І. ТКАЧЕНКО ..... 13

Сучасна роль високостандартизованого екстракту

звіробоя лікарського WS® 5570

у лікуванні пацієнтів із депресією

Г.В. ЗАЙЧЕНКО, О.С. ЧАБАН ..... 14-15

Церебральна хвороба дрібних судин:

механізми виникнення, клінічні прояви,

діагностика та ведення пацієнтів

Р.В. СВИСТІЛЬНИК, Л.В. СТЕПАНЮК ..... 16-17

Діагностика та лікування мігрені

в загальній практиці ..... 19

## РЕВМАТОЛОГІЯ

Подагра та гіперурикемія –

фактори ризику серцево-судинних захворювань,

на які можна вплинути ..... 3

Діагностика й алгоритм лікування

ревматоїдного артриту на первинній ланці

І.М. ВОЛОШИНА ..... 6

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Нові дані щодо механізму дії багатокомпонентного препарату Траумель

порівняно з монокомпонентним диклофенаком у моделі гострого

запалення: мережевий метааналіз

М. HOCH, S. SMITA, K. CESNULEVICIUS та ін ..... 22-23

# Діагностика й алгоритм лікування ревматоїдного артриту на первинній ланці

**Актуальність проблеми ревматоїдного артриту (РА) пов'язана з такими факторами, як поширеність, виражений больовий синдром, схильність до хронізації, розвиток ускладнень, тривала втрата працездатності, а також психоемоційні розлади, що супроводжують це захворювання. Саме тому важливими є своєчасна діагностика цього захворювання і призначення лікування в максимально ранні строки. У травні відбувся семінар із БПР «Академія сімейного лікаря. Больовий синдром у практиці сімейного лікаря. Біль у грудях – чи завжди це серцево-судинна патологія? Суглобовий біль», під час проведення якого виступила член правління ГО «Академія сімейної медицини України» (с. Ілавче, Тернопільська обл.), професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук Ірина Миколаївна Волошина з доповіддю «Ревматоїдний артрит: ведення на первинній ланці».**



I.M. Волошина

– Сьогодні стандарти лікування РА в Україні дещо застарілі та дагуються 2014 роком, проте Міністерством охорони здоров'я України дозволено використовувати в праці сучасні світові рекомендації, зокрема європейські (WHO, EULAR).

На жаль, доступність до ревматолога навіть у розвинених країнах є досить низькою, тому лікарям сімейної медицини й іншим спеціалістам доцільно поглиблювати свої знання щодо діагностики та лікування РА.

РА – системне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням дрібних суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту неясної етіології зі складним автоімунним патогенезом.

В основі механізму розвитку РА лежать глибокі порушення імунної відповіді з дисбалансом якісного та кількісного складу імунокомпетентних клітин із порушенням їхньої функціональної активності. Імунна система ідентифікує власні клітини та тканини як сторонні й уражає їх. Запалення зачіпає капсулу суглоба та навколосуглобові тканини, що проявляється їхньою набряклістю і больовим синдромом, при цьому максимальні запальні зміни спостерігаються в синовіальній оболонці. Патологічні процеси спричиняють нестабільність та порушення функції суглоба. Запалення м'яких тканин суглобів за РА супроводжується їхнім ущільненням і склерозуванням, що зумовлює зміни форми чи обсягу суглобів, утворення підвивихів, контрактур.

РА має хронічний перебіг і зазвичай уражає невеликі периферичні суглоби. Перші симптоми РА зазвичай проявляються у віці 40-50 років. Захворювання уражає жінок у декілька разів частіше, ніж чоловіків. Розвиток інвалідності в пацієнтів сягає 70%.

Основною скаргою в разі РА є біль – від незначного в 1-2 суглобах кисті в початковій стадії до інтенсивного в багатьох суглобах кистей та стоп у третій, а також термінальній стадії захворювання. Характерним є те, що суглоби при РА запалюються симетрично. Болі можуть бути такими сильними, що для їхнього усунення потрібне обов'язкове призначення лікарських препаратів.

Етіологія РА й досі є остаточно невизначеною, тому на запитання хворих про причини захворювання доцільно повідомляти їм про дані сучасних досліджень, як тривають. Утім, завжди слід звертати увагу на генетичну спадковість РА.

Діагностика РА має певні особливості. Так, найчастіше уражаються II-III п'ястково-фалангові, проксимальні міжфалангові, плеснофалангові, колінні, променево-зап'ясткові, ліктьові, надп'ястково-гомількові суглоби.

Діагностичні критерії РА – ранкова скутість, порушення рухів у суглобах, артрит  $\geq 3$  суглобових зон, набряк м'яких тканин, артрит суглобів кисті, симетричний артрит, наявність ревматоїдних вузликів. Перелік таких симптомів має наводити на думку про наявність РА. Для проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями сполучної тканини (остеоартрозом, подагрою тощо) проводяться додаткові обстеження, як-от рентгенографія (виявлення рентгенологічних змін потребує відповідної компетенції), аналіз на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (anti-CCP) (зручніший метод).

Anti-CCP – маркер ранньої діагностики РА. Виявлення anti-CCP дозволяє діагностувати захворювання

на ранніх стадіях (виявляється за 1-2 роки до появи перших симптомів хвороби), коли призначенням адекватної терапії ще можливо запобігти руйнуванню суглобів. Здебільшого дослідження призначається ревматологом, хоча можливе призначення сімейним лікарем, ортопедом, хірургом або травматологом.

Anti-CCP переважно належать до класу IgG, мають вищу специфічність у разі РА порівняно з дослідженням на ревматоїдний фактор. У пацієнтів з anti-CCP розвивається вираженіше ушкодження суглобів. Anti-CCP – важливий метод діагностики серонегативних форм РА (коли тест на ревматоїдний фактор є негативним).

Головні принципи лікування РА – негайний початок активної терапії після встановлення діагнозу, активне ведення хворого, ретельний контроль за його станом і підбір терапії за недостатньої ефективності.

Європейською протиревматичною лігою (EULAR) сформульовано такі принципи:

- лікування пацієнтів із РА має бути спрямоване на найкращий догляд, базуватися на спільному рішенні хворого та ревматолога;
- рішення про лікування ухвалюються на основі активності захворювання, питань безпеки й інших факторів пацієнта, як-от супутні захворювання та прогресування структурного ушкодження;
- ревматологи – це спеціалісти, які насамперед повинні піклуватися про пацієнтів із РА;
- РА спричиняє високі індивідуальні, медичні та суспільні витрати, які лікуючий ревматолог повинен урахувати при його лікуванні.

Отже, всі хворі на РА мають лікуватися в ревматолога. На жаль, сьогодні в Україні існує чимало проблем, які не дозволяють дотриматися цього правила. Проте слід рекомендувати пацієнтам записуватися на консультацію до ревматолога. За неможливості такої консультації рішення про лікування для полегшення симптомів РА варто ухвалювати вже на первинній ланці. Водночас важливо дотримуватися правильного (обґрунтованого) лікувального алгоритму.

Основним препаратом стартової терапії (I фаза) РА має бути метотрексат (за відсутності протипоказань). Метотрексат – цитостатичний препарат групи антиметаболітів, антагоніст фолієвої кислоти; чинить виражену імуносупресивну дію навіть у відносно низьких дозах, при цьому не має помітної гематологічної токсичності. Завдяки цьому метотрексат є ширшим за інші цитостатики з імуносупресивною активністю, застосовується як препарат, що пригнічує імунітет.

Метотрексат можна комбінувати з глюкокортикоїдами короткої дії. За наявності протипоказань до метотрексату можна призначати лефлуномід або сульфасалазин. Проведення біологічної терапії та інших видів лікування (II-III фази) на первинній ланці категорично не рекомендовано.

Перед призначенням метотрексату важливо виключити протипоказання та підготувати пацієнта. По-перше, слід уточнити, чи проводилася хворому вакцинація від гепатиту В. Якщо в анамнезі є перенесений гепатит В, перед початком лікування необхідно розглянути можливість антивірусного лікування. По-друге, варто уточнити, чи був у хворого гепатит С; за потреби також слід розглянути противірусне лікування перед початком. Водночас

необхідно виключити наявність ВІЛ; у разі його підтвердження – провести відповідне лікування. Крім того, необхідно провести печінкові проби, аналіз на сироватковий креатинін (для визначення кліренсу креатиніну) чи розрахункову швидкість клубочкової фільтрації, скринінг на туберкульоз (за наявності туберкульозу пацієнта варто спочатку пролікувати). Також важливо визначити, чи є у хворого імунітет проти вірусу Varicella Zoster (якщо в анамнезі немає вітрянки – вакцинувати).

Якщо вищезазначених заходів не буде вжито, на тлі медикаментозної імуносупресії перебіг патологічних процесів може бути дуже інтенсивним, підвищиться ризик розвитку небажаних ускладнень і летальних наслідків.

За РА звичайна початкова доза метотрексату для дорослих становить 7,5 мг 1 р/тиж. Цю дозу можна повільно збільшити до 20 (таблетки) або 25 мг (попередньо заповнена ручка чи шприц) 1 р/тиж. Вищі дози слід вводити парентерально.

Зазвичай терапевтичний ефект спостерігається через  $\approx 6$  тиж, після чого стан пацієнта продовжує поліпшуватися ще  $\geq 12$  тиж. Якщо через 6-8 тиж терапії ознак поліпшення і токсичних ефектів немає, дози можна поступово збільшувати на 2,5 мг/тиж.

Таблетки рекомендовано ковтати цілими, запиваючи водою. Таблетки метотрексату можна приймати до вживання їжі чи після цього. Після дотику до таблеток важливо ретельно вимити руки, щоб видалити будь-які сліди порошку метотрексату.

Також 1 р/тиж призначається 1 таблетка фолієвої кислоти 5 мг. Приймати її слід на наступний день після застосування метотрексату. Важливе правило: не приймати фолієву кислоту в один і той самий день з метотрексатом. Це може перешкодити належній дії ліків.

Оптимальна тривалість лікування метотрексатом на сьогодні не визначена, але попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше 2 роки в разі приймання підтримувальних доз. Після припинення лікування симптоми РА можуть повертатися через 3-6 тиж.

Більшість ускладнень РА можуть бути пов'язані з особливостями проведення патогенетичної терапії. Наявність ускладнень значно впливає на загальний стан організму та тривалість життя хворого.

Пацієнти, які приймають метотрексат, мають проходити моніторинг загального аналізу крові, креатиніну сироватки, трансаміназ щотижня протягом перших 4 тиж, згодом – щонайменше 1 р/2 міс. Також можна призначати 1 р/2 міс аналіз сечі, а також слідкувати за тим, щоб у хворого були відсутні клінічні симптоми пієлонефриту.

Під час лікування РА на початковій стадії слід пам'ятати про ситуації, коли пацієнту протипоказано призначення метотрексату. До таких ситуацій належать алергічна реакція на метотрексат, вагітність (стосується також тих пацієнток, які намагаються завагітніти чи годують грудьми), серйозні захворювання печінки, нирок, крові, наявність активної інфекції, виразки в ротовій порожнині, діагностованої виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки. В цих ситуаціях доцільно розглянути призначення лефлуноміду чи сульфасалазину, а також скерувати хворого на консультацію до ревматолога.

## ВИСНОВКИ

- Оптимально, щоб діагноз і первинну схему лікування за РА призначав ревматолог.
- Питання щодо вакцинації живими вакцинами необхідно погоджувати з імунологом.
- Призначати біологічну терапію має тільки ревматолог.
- На первинній ланці необхідно проводити контроль лікування РА, моніторинг ефективності та безпеки.

Підготував Олександр Соловійов



**«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»
- М.Д. Трощак**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, 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  
Випусковий редактор  
Менеджер із реклами

**В'ячеслав Килимчук**  
**Галина Теркун**  
**Зоя Маймескул**

Літературне редагування / коректура:  
**Анастасія Божко**  
**Ірина Колесник**  
Дизайн/верстка:  
**Юлія Фітисова**  
**Олена Дудко**  
**Наталія Дехтяр-Дігузова**

Редакція ..... **zu@health-ua.com**  
Відділ реклами та маркетингу .... **zoaya@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: червень 2023 р.

Замовлення № 1028910 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).

**ТРАУМЕЛЬ С / ЦЕЛЬ Т**  
Лікарські засоби

**Дія:**

- протизапальна
- анагетична

**Показання:**

- Артрози<sup>1</sup>
- Артрита тазостегнового, колінного суглобів, суглобів стопи та кистей рук<sup>2</sup>
- Ревматичні захворювання\*

\* Береквиць В.В. і співавт.: Антисполімерна терапія в діабетичній ревматології // Методичні рекомендації МОЗ України / ЮМАТО ім. П.Л. Шупика. - Київ: Українська асоціація ревматологів МОЗ України, 2008, 45 с.

1 - Цель Т, 2 - Траумель С.

Цель Т рекомендований для застосування дорослим та дітям віком від 6 років.



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції до кожного лікарського засобу.

**ТРАУМЕЛЬ С** Траумель С, розчин для ін'єкцій. РП. UA/5934/01/01 від 29.11.2017. Склад. Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arctostaphylos uva-ursi D2, Atropa bella-donna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Heper sulfuris D6, Hureviscum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Natriumacetat D6, Symphytum officinale D6, дріждьові речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках: набуття набуття чутливості до розчинних речовин: опухливість м'якоть спостерігаються реакції гіперчутливості. **Траумель С, мазь**. РП. UA/5934/01/01 від 19.05.2017. Склад. Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D1, Arctostaphylos uva-ursi D2, Atropa bella-donna D1, Bellis perennis D0, Calendula officinalis D0, Echinacea D0, Echinacea purpurea D0, Hamamelis virginiana D0, Heper sulfuris D6, Hureviscum perforatum D6, Matricaria recutita D0, Mercurius solubilis Natriumacetat D6, Symphytum officinale D4, дріждьові речовини: парафін вітвіний, спирт целозахарозний (тип А) емульгований, парафін білий м'який, вода очищена, етанол 96%. Побічні реакції: у дуже рідкісних випадках можуть спостерігатися реакції гіперчутливості.

**ЦЕЛЬ Т** Цель Т, розчин для ін'єкцій. РП. UA/0003/01/01 від 10.03.2018. Склад. Діючі речовини: 20 мг розчину натрію Асідум thiocticum D8 – 2 мг, Arctostaphylos uva-ursi D6 – 200 мг, Cartilago sus D6 – 2 мг, Coequisitum A D6 – 2 мг, Embryo totalis sus D6 – 2 мг, Fucus vesiculosus sus D6 – 2 мг, Natrium chloridum D8 – 2 мг, Placenta totalis sus D6 – 2 мг, Rhus toxicodendron D2 – 10 мг, Sanguinaria canadensis D4 – 3 мг, Solanum dulcamara D3 – 10 мг, Sulfur D6 – 36 мг, Symphytum officinale D6 – 10 мг, дріждьові речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: в окремих випадках при застосуванні препарату можливі шкірно-ніжні розлади. **Цель Т, мазь**. РП. UA/0003/03/01 від 04.10.2017. Склад. Діючі речовини: 100 г препарату містить: Aсідум thiocticum D6 – 1 г, Асідум thiocticum D6 – 0,01 г, Arctostaphylos uva-ursi D2 – 0,001 г, Coequisitum A D6 – 0,01 г, Embryo totalis sus D2 – 0,001 г, Fucus vesiculosus sus D2 – 0,001 г, Natrium chloridum D6 – 0,01 г, Placenta totalis sus D2 – 0,001 г, Rhus toxicodendron D2 – 0,27 г, Sanguinaria canadensis D2 – 0,225 г, Solanum dulcamara D2 – 0,075 г, Sulfur D6 – 0,27 г, Symphytum officinale D6 – 0,75 г, дріждьові речовини: спирт целозахарозний (тип А) емульгований, етанол 96%, олія м'якошкірна, парафін білий м'який, вода очищена. Побічні реакції: у дуже рідкісних випадках можуть спостерігатися реакції гіперчутливості або місцеві алергічні шкірні реакції.

Виробник: «Біологічне Хайлімідель, Хельм, ІмБХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Може затверджено Закономом ТОВ «УРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 10.02.2023 р.

*З днем медичного працівника!*

Віriamo у вас  
Пишаємося вами  
Працюємо  
для вас

Завжди поряд  
**Здоров'я України®**

# Оланзапін у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині: особливості та переваги

Протягом декількох останніх десятиліть таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (ТДРП), привертають увагу лікарів світу як достойна альтернатива звичним пероральним таблеткам і капсулам. Відповідно до визначення Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), ТДРП – це тверда форма випуску препарату, яка містить активну речовину та швидко (за декілька секунд) дезінтегрується при розміщенні на язичку.

ТДРП не слід плутати зі звичайними сублінгвальними таблетками, для повного розчинення яких у ротовій порожнині необхідно більше хвилини (San L. et al., 2008). Частина активної речовини ТДРП усмоктується ще до надходження до шлунка (в ротовій порожнині, глотці, стравоході), що може підвищувати біодоступність препарату порівняно зі стандартною таблеткою (Gohel M. et al., 2004; Costa P., Lobo J.M.S., 2001). Дослідження показують, що більше половини опитаних пацієнтів надають ТДРП перевагу над іншими формами випуску медикаментів у зв'язку з легкістю вживання та сприятливими смаковими властивостями (Deepak K., 2004; Seager H., 1998). ТДРП особливо доцільні при лікуванні пацієнтів з утрудненим ковтанням, лежачих хворих чи, навпаки, осіб, які активно працюють і подорожують (DeRoche C.S., 2003; Seager H., 1998), а також у терапії психічних захворювань (Danileviciute V. et al., 2006; Thyssen A. et al., 2007).

З метою покращення прихильності до лікування серед хворих психіатричного профілю було розроблено ТДРП оланзапіну, який є ефективним за низки психічних захворювань: шизофренії, маніакальних епізодів у пацієнтів із біполярними розладами тощо (San L. et al., 2008). Метааналізи клінічних досліджень визнають оланзапін одним із найдієвішших антипсихотичних засобів порівняно з антипсихотиками I покоління та іншими засобами II покоління (Huhn M. et al., 2019; Leucht S. et al., 2013). Мережевий метааналіз виявив, що за своєю ефективністю оланзапін є еквівалентним клозапіну в лікуванні дорослих пацієнтів із резистентною до лікування шизофренією, шизофреніформними чи шизоафективними розладами (Samara M.T. et al., 2016). Відповідно до європейських та американських позиційних документів, ТДРП оланзапіну призначаються для лікування шизофренії, маніакальних епізодів і профілактики рецидивів біполярних розладів у дозі 5–20 мг/добу.

За допомогою клінічних досліджень I фази за участю здорових добровольців підтверджено біоеквівалентність ТДРП і стандартних пероральних таблеток оланзапіну (рис. 1), причому середньостатистичні криві «концентрація – час» були практично ідентичними. Однак у достовірно більшій кількості учасників групи ТДРП було виявлено вимірювану кількість оланзапіну в плазмі крові протягом першої години спостерігалася в 63% учасників групи ТДРП і лише в 11% групи пероральних таблеток (Bergstrom R.F. et al., 2004; Witcher J.W. et al., 1998).

У зв'язку зі специфічною природою шизофренії та біполярних розладів пацієнти можуть відмовлятися від прийому таблеток, тому нерідко медичним працівникам доводиться роз'яснювати їх і розчиняти в напоях. Стабільність ТДРП оланзапіну було перевірено в таких напоях, як вода, яблучний, апельсиновий соки, кава, молоко та кола; в усіх напоях, окрім коли, утворювалася стабільна суспензія, причому суспензії на основі яблучного та апельсинового соків, кави й води за кімнатної температури зберігали стабільність протягом 6 год, а в разі зберігання в холодильнику (крім кави, яку в холодному вигляді не тестували) – протягом 48 год (San L. et al., 2008).

З метою оцінки параметрів розчинення, переносимості та зручності для пацієнта ТДРП оланзапіну P. Chue і співавт. (2002) провели відкрите пілотне дослідження, під час проведення якого пацієнтів із діагностованою шизофренією, стабільних на тлі прийому стандартних таблеток оланзапіну, перевели на аналогічну дозу ТДРП. Середній час до початку дезінтеграції таблетки становив 15,78 с, а час до повного розчинення – 0,97 хв. Серйозних побічних ефектів не спостерігалось. Всі пацієнти були задоволені переходом на ТДРП.

У дослідженні В.І. Кінон і співавт. (2003) пацієнтам із шизофренією або шизоафективними розладами та неприхильністю до лікування призначали ТДРП оланзапіну (10–20 мг/добу) протягом 6 тиж. Наприкінці лікування в учасників спостерігалось достовірне зменшення сумарної оцінки за шкалою позитивних та негативних симптомів (PANSS, Positive and Negative Symptom Scale). Це поліпшення відзначалося вже на 1-му тиж лікування, протягом якого в 32% хворих помічали покращення за шкалою PANSS на  $\geq 20\%$ . Окрім того, вже на 2-й день лікування ТДРП оланзапіну спостерігалось також покращення за шкалою загального клінічного враження (Clinical Global Impression, CGI). Препарат продемонстрував відмінний рівень безпеки за модифікованою шкалою Сімпсона – Ангуса, шкалою акатизії Барнеса та шкалою аномальних мимовільних рухів.

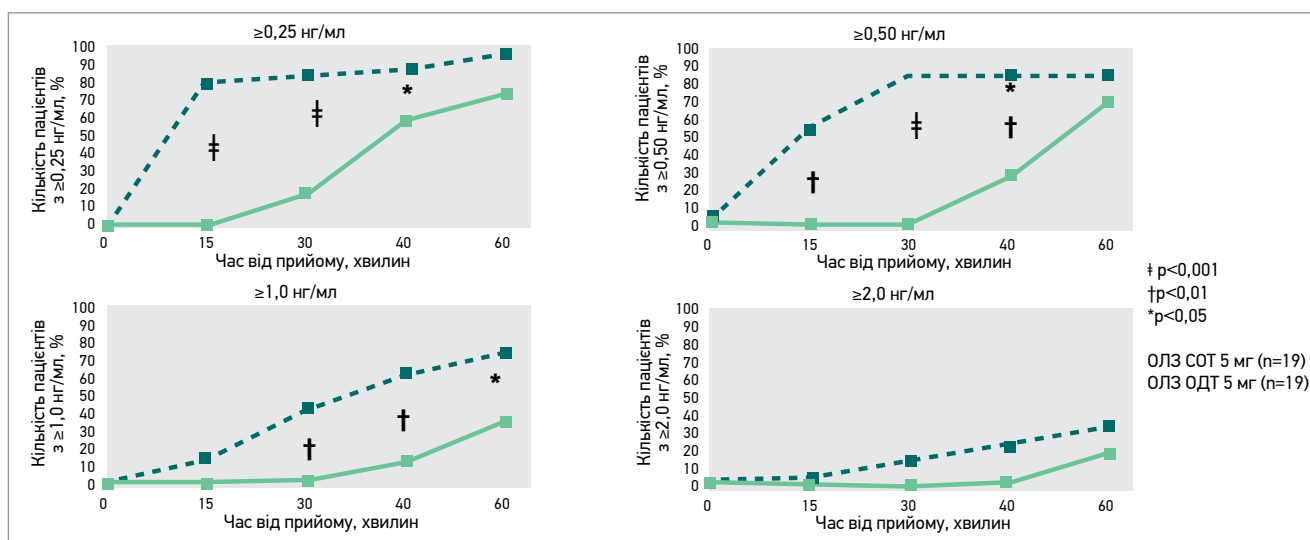


Рис. 1. Крива «концентрація – час» після прийому 5 мг оланзапіну в формі ТДРП порівняно зі стандартними оральними таблетками (San L. et al., 2008)

Примітки: ОЛЗ – оланзапін; СОТ – стандартна оральна таблетка; ОДТ – таблетка, що диспергується в ротовій порожнині.

Достовірного збільшення екстрапірамідних симптомів або змін лабораторних аналізів під час лікування не спостерігалось, крім того, за переходу на ТДРП спостерігалось зменшення частоти виявлення екстрапірамідної симптоматики.

В досить масштабному (n=903) обсерваційному дослідженні D. Novick і співавт. (2016), під час проведення якого зіставляли вплив ТДРП та стандартних таблеток оланзапіну на результат лікування, взяли участь дорослі пацієнти із шизофренією, біполярними розладами, за котрими спостерігали впродовж року. Хоча хворі, які отримували ТДРП оланзапіну, мали тяжчий перебіг хвороби за шкалою CGI, в них спостерігалась достовірно менша частота госпіталізації (на 63,2–64,5%) і повторних госпіталізацій, ніж у групі стандартних таблеток (рис. 2).

При лікуванні хронічних психічних хвороб важливо враховувати уподобання пацієнтів, оскільки вони вагомо впливають на довготермінову прихильність, отже, й на наслідки терапії. У 12-тижневому рандомізованому відкритому дослідженні пацієнтів, які приймали стандартні пероральні таблетки оланзапіну, розподілили на групи продовження такого лікування та переходу на ТДРП. Наприкінці випробування достовірно більше учасників надавали перевагу ТДРП (61 проти 27%;  $p < 0,001$ ). Профілі побічних ефектів обох форм випуску виявилися збіжними: найчастішими (>1%) небажаними явищами були збільшення маси тіла, гіпертригліцеридемія та сонливість (Bitter I. et al., 2010).

Застосування ТДРП дозволяє достовірно підвищити прихильність пацієнтів до лікування. В дослідженні В.І. Кінон і співавт. (2003) проводилася багатогранна оцінка прихильності за різними шкалами: рейтингом медичного впливу (Rating of Medication Influences, ROMI), інтерв'ю прихильності до лікування (Treatment Compliance Interview, TCI), шкалою сестринської оцінки сприятливого ставлення до препаратів (Nursing Assessment of Medication Acceptance, NAMA) та шкалою загального враження пацієнта. Авторами було зафіксовано достовірне підвищення прихильності при переході з перорального оланзапіну на ТДРП. Так, оцінка прихильності за шкалою ROMI зросла з 15,86 до 17,23 бала, а оцінка неприхильності, навпаки, знизилася із 16,38 до 12,84 бала. Покращення комплаєнсу спостерігалось вже через тиждень після переходу на ТДРП. Під час ретельної оцінки окремих субшкал ROMI виявлено, що ставлення пацієнтів до препарату покращилося за рахунок його відсутності ефективності та виникнення розуміння переваг лікування. Інші використані в дослідженні шкали також продемонстрували поліпшення прихильності на тлі ТДРП.

Однак не слід вважати, що ТДРП призначені лише для неприхильних до терапії пацієнтів. Така форма випуску може бути корисною також для хворих, для яких є важливою зручність застосування через високу щоденну активність, залученість до роботи / навчання, часті подорожі, а також для тих, хто не хоче привертати увагу сторонніх осіб до власного вживання медикаментів або не завжди має доступ до питної води на момент прийому ліків (Tognatore F.L. et al., 2005).

Одним із відомих побічних ефектів оланзапіну є збільшення маси тіла, що погіршує прихильність пацієнтів до лікування, тому методи, покликані протидіяти цьому, широко вивчаються. В дослідженні L. de Naan і співавт. (2004) перехід зі стандартних таблеток оланзапіну на ТДРП

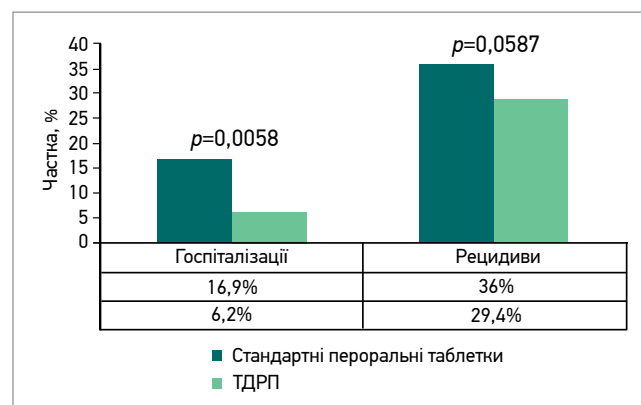


Рис. 2. Частота госпіталізацій та рецидивів у групах ТДРП і стандартних пероральних таблеток

спричиняв середнє зниження маси тіла на 6,6 кг порівняно зі стандартним лікуванням, яке спричиняло збільшення маси тіла на 3,7 кг. Схожі результати отримали і В. Chawla та Н. Luxton-Andrew (2008), у дослідженні яких перехід із пероральних таблеток оланзапіну на ТДРП зумовлював зниження маси тіла на  $2,7 \pm 0,7$  кг ( $p = 0,001$ ). Зміни маси тіла були достовірними вже через 3 міс; пікове зниження спостерігалось через 6 міс. На тлі ТДРП оланзапіну маса тіла знизилася у 81,9% учасників, а у 18,1% не змінилася; випадків наростання маси тіла зафіксовано не було. Цікаво, що в осіб, які отримували вищі дози оланзапіну ( $\geq 20$  мг), спостерігалось вираженіше зниження маси тіла (на 5,6%), ніж у тих, хто отримував нижчі дози ( $< 20$  мг) (на 1,9%). Відповідно до провідної гіпотези, причиною зниження маси тіла чи менш вираженого її набирання за умови прийому ТДРП є те, що активна речовина ТДРП усмоктується в препілоричній ділянці травного тракту, уникаючи контакту з периферійними рецепторами серотоніну 5-HT<sub>2C</sub> (Markowitz J.S. et al., 2006).

Отже, ТДРП оланзапіну сприяють підвищенню прихильності до лікування та характеризуються добре вивченими показниками ефективності й безпеки. Перевагами ТДРП є високий комплаєнс пацієнтів, сприятливий метаболічний вплив (менш виражене збільшення маси тіла чи навіть її зменшення), можливість сублінгвального застосування при розладах ковтання, нижчий ризик госпіталізацій та рецидивів хвороби. За рахунок кращого ставлення хворих до ТДРП (порівняно зі стандартними таблетками) та простоти в застосуванні ТДРП знижують загальне навантаження на доглядальників, медсестер і членів сім'ї пацієнтів. Загалом поєднання добре вивченої високої ефективності та хорошої переносимості оланзапіну як діючої речовини з перевагами форми ТДРП створює додатковий потенціал застосування диспергованого оланзапіну, розширюючи контингент пацієнтів, здатних отримати хороший клінічний результат від такої терапії.

В Україні оланзапін у формі ТДРП представлений препаратом Золафрен Фаст компанії «Адамед Фарма». Варто зазначити, що Золафрен Фаст є єдиним препаратом оланзапіну з дозуванням 20 мг на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Підготувала Лариса Стрільчук



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

Шановні читачі!

## Оформити передплату на наш видання Ви можете

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

## Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,  
електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

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

## НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,  
гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 631,76 грн,  
на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,  
гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 1104,55 грн,  
на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 791,45 грн,  
на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,  
тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 632,60 грн,  
на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,  
ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 949,00 грн,  
на півріччя – 477,50 грн

## НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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

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

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



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

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

## ЗМІСТ

## ФАРМКОМПАНІЯ

## 100 років «Ново Нордіск»:

прорив у лікуванні цукрового діабету й ожиріння

Л.Ф. Йоргенсен, М. Ланге, В. Мороз та ін.....30-31

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини світової медицини.....4, 23

Новини МОЗ.....5

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

## НПЗП і гастробезпека:

міф чи реальність?

О.О. Клекот.....24-25

## Вплив пробіотику Лактіале® Жерміна Форте

на клініко-лабораторні показники та стан кишкової мікрофлори  
в хворих на гострі кишкові інфекції

К.В. Юрко, В.В. Кучерявченко, Г.О. Соломенник.....28-29

## АЛЕРГОЛОГІЯ

## Вибір оптимального антигістамінного препарату

II покоління для лікування алергічного риніту та кропив'янки

М.Т. Recto, М.Т. Gabriel, К. Kulthanan та ін.....39

## ЖІНОЧЕ ЗДОРОВ'Я

## Сучасні тенденції в медикаментозному

лікуванні ендометріозу

Д.Г. Коньков.....35

## Ведення пацієнток із запальними захворюваннями

органів малого таза

О.С. Щербінська.....36-37

## ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

## Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини

та механізм їхньої дії

О.О. Мельник.....32-33

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!



# Можливості рослинних лікарських препаратів у терапії тривожних розладів і підвищенні стресостійкості

Всесвітня організація охорони здоров'я називає стрес пандемією XXI століття. Хоча за своєю природою стрес є фізіологічною реакцією, при тривалому чи надмірно інтенсивному стресі виникає дезадаптація з появою як психологічних, так і фізичних симптомів, які чинять несприятливий вплив на якість життя та працездатність. За відсутності лікування стійкий стрес спричиняє тяжкі медичні проблеми, як-от депресія, тривожні стани, цукровий діабет, а також серцево-судинні, шлунково-кишкові, неврологічні та м'язово-скелетні хвороби (Anghelescu I.-G. et al., 2018).

Зумовлені стресом виснаження та втома проявляються соматичними симптомами: головним болем, розладами травлення, сексуальною дисфункцією, порушеннями емоційно-настроєвої сфери (Edwards D. et al., 2012; Milczarek M. et al., 2009) (рис. 1).

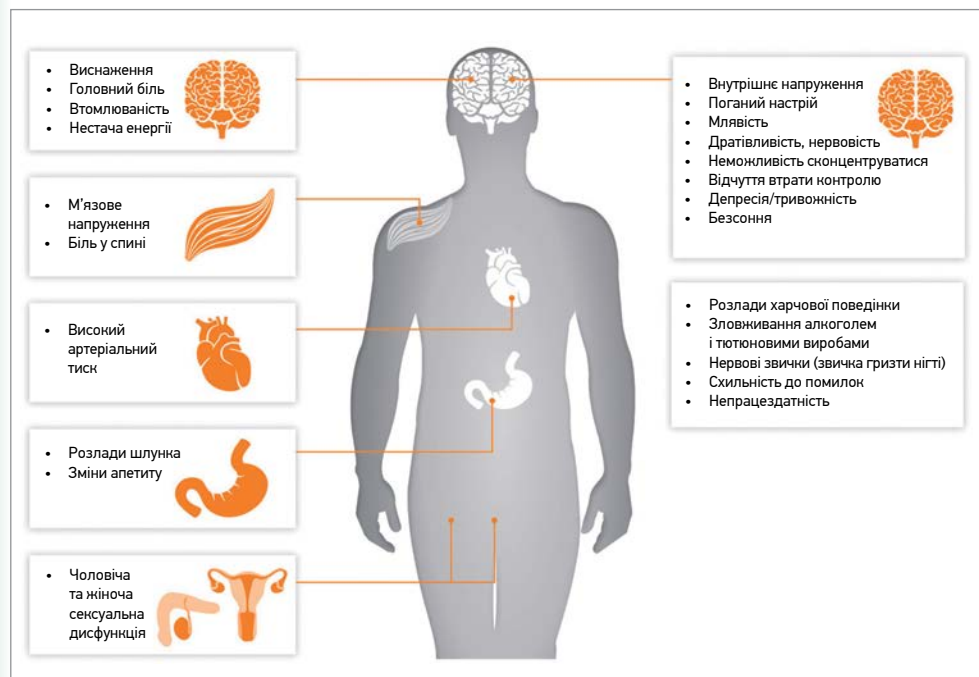


Рис. 1. Ключові симптоми стресу (Anghelescu I.-G. et al., 2018)

Для фармакотерапії стресу та пов'язаного з ним вигорання використовуються низка рослинних засобів, здатних зберегти / збільшити енергетичний резерв або сприяти належному розслабленню. Ідеальний антистресовий засіб має одночасно впливати на всі симптоми, а також повинен мати сприятливий профіль безпеки (Anghelescu I.-G. et al., 2018).

Екстракт коренів родіоли рожевої, EPP (*Rhodiola rosea*, WS<sup>®</sup> 1375, Rosalin<sup>®</sup>) являє собою адаптоген, здатний підвищувати стійкість організму до стресів, виснаження та втоми. Відповідно до рішення Комітету з рослинних лікарських засобів Європейської агенції лікарських засобів, це основний адаптоген, показаний за стресу (European Medicines Agency, 2011, 2012). Широкий спектр доклінічних досліджень *in vivo* та *ex vivo* виявив декілька біохімічних та фармакологічних антистрес-механізмів EPP, головними з яких є нормалізація вивільнення гормонів стресу й активація синтезу АТФ у мітохондріях (Anghelescu I.-G. et al., 2018).

EPP добре вивчений у клінічних дослідженнях. Показано, що EPP здатний забезпечувати клінічно значуще зменшення асоційованої зі стресом симптоматики, покращувати настрій і концентрацію уваги, а також підвищувати працездатність, якість особистого та соціального життя. Достовірне покращення спостерігалось вже через 3 дні лікування (Edwards D. et al., 2012). Навіть 14 днів застосування мали наслідком достовірне зниження вираженості суб'єктивно зафіксованих тривожності, стресу, гніву, сплутаності свідомості, депресії; відзначалося достовірне покращення настрою загалом за відсутності погіршення когнітивних функцій (Cropley M. et al., 2015). 12-тижневе лікування EPP покращувало увагу в умовах підвищених вимог (експериментальна багатозадачність), а також сприяло збільшенню швидкості та покращенню якості розумової праці (Heldmann M. et al., 2016). У дослідженні за участю лікарів, які працювали в нічні зміни, EPP сприяв покращенню низки складних перцептивних і когнітивних функцій: асоціативного мислення, короткотривалої пам'яті, математичних обрахунків, аудіовізуального сприйняття тощо (Darbinyan V. et al., 2000).

EPP дієвий і в разі хронічної втоми, що було підтверджено в дослідженні за участю пацієнтів із професійним вигоранням (Olsson E. M. et al., 2009). 8-тижневе застосування EPP забезпечувало достовірне зменшення таких симптомів, як виснаження, депресія, безсоння, погіршення працездатності (Goyvaerts B., Bruhn S., 2012).

Профіль безпеки EPP є сприятливим; побічних ефектів цього препарату суттєво не спостерігалось. Водночас не повідомлялося про лікарські взаємодії (European Medicines Agency, 2012).

З огляду на унікальний подвійний механізм дії, який забезпечує усунення як психологічних, так і фізичних симптомів за рахунок нормалізації рівнів гормонів стресу та підвищення синтезу джерел енергії, EPP доцільно використовувати для лікування й профілактики хронізації симптомів стресу, а також для профілактики вигорання і асоційованих зі стресом вторинних розладів.

Зі стресом нерідко асоціюється тривожність, для фармакотерапії якої як перша лінія застосовуються селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС): циталопрам, есциталопрам, пароксетин, сертралін, а також інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН): венлафаксин, дулоксетин; як друга лінія – трициклічні антидепресанти. Через широкий спектр побічних дій цих препаратів (збудження, нудота, безсоння, неспокій, головний біль, втома, зміни апетиту, збільшення або втрата маси тіла, тремор, пітливість, подовження інтервалу QT, сексуальна дисфункція, діарея, закрепи) така фармакотерапія часто погано переноситься та асоціюється з незадовільною прихильністю (Dold M. et al., 2023). Потреба в створенні інноваційного анксиолітика з хорошими показниками переносимості зумовила створення інноваційного фітопрепарату – олії лаванди (ОЛ, *Lavandula angustifolia*, WS<sup>®</sup> 1265) Silexan<sup>®</sup> (Kasper S. et al., 2018; Muller W. et al., 2021). Механізм дії ОЛ Silexan<sup>®</sup> полягає у потужному пригніченні вольтаж-залежних кальцієвих каналів, за рахунок чого гальмується надмірна й неадекватна стресова відповідь центральної нервової системи (Satpute A. et al., 2012). Крім того, Silexan<sup>®</sup> збільшує щільність серотонінових рецепторів 5-HT<sub>1A</sub>, водночас зменшуючи їхній зв'язувальний потенціал, що спричиняє зростання позаклітинного вмісту серотоніну, дофаміну й норадреналіну. Ліналоол, основний компонент лавандової олії, взаємодіє з глутаматовими рецепторами, пригнічує захват глутаматів, а також їх вивільнення і модулює ГАМК-рецептори (Baldinger P. et al., 2015; Kehr J. et al., 2010).

ОЛ добре вивчено в клінічних дослідженнях при субпороговій тривожності, генералізованих тривожних розладах та асоційованих із ними симптомах (Charney D.S. et al., 2004; Seifritz E. et al., 2019; von Kanel R. et al., 2021; Volz H.P. et al., 2021). У порівняльному дослідженні було показано, що ОЛ Silexan<sup>®</sup> у фізіологічних концентраціях виявляє анксиолітичний ефект, зіставний з таким прегабаліну та діазепаму (рис. 2) (Schuwald A.M. et al., 2013).

Станом на кінець 2020 р. було опубліковано результати 14 клінічних досліджень різних фаз, присвячених ОЛ Silexan<sup>®</sup>, що дозволяє вважати цей

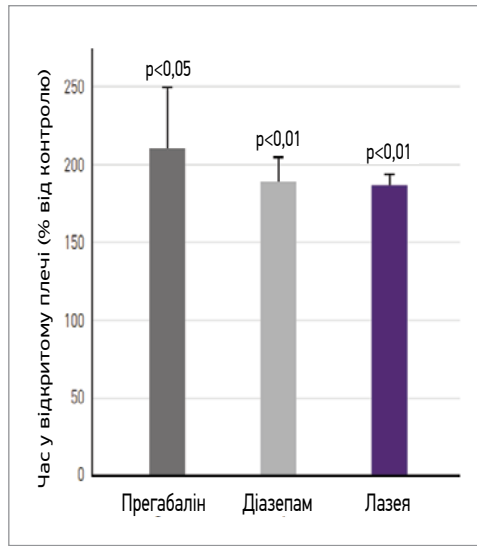
## ВІТАНГО

### КОНТРОЛЬ СТРЕСУ БІЛЬШЕ ЕНЕРГІЇ

ПОДВІЙНА ДІЯ

- лікарський німецький препарат<sup>1</sup>
- збільшує індивідуальну стресостійкість<sup>1-4</sup>
- запобігає синдрому вигорання<sup>1-4</sup>
- покращує розумову діяльність<sup>1,2</sup>
- діє з перших днів<sup>3</sup>

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Вітанго РР. ІІА/14378/01/01, безстрокове. 2. Koop I. et al. Effects of a Rhodiola rosea extract on mental resource allocation and attention: An event-related potential dual task study. *Phytotherapy Research*, 2020;34:3287–3297. 3. Edwards, D., Heufelder, A., & Zimmermann, A. (2012). Therapeutic effects and safety of Rhodiola rosea extract WSVR 1375 in subjects with life-stress symptoms—results of an open-label study. *Phytotherapy Research*, 26, 1220–1225. doi:10.1002/ptr.3712. 4. Ion-George Anghelescu, David Edwards, Erich Seifritz & Siegfried Kasper (2018) Stress management and the role of Rhodiola rosea: a review, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 22:4, 242–252, DOI: 10.1080/13651501.2017.1417442. Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Вітанго, 1 таблетка містить 200 мг сушеного екстракту коренів родіоли рожевої (Rhodiola rosea) WS<sup>®</sup> 1375, по 20 таблеток у блистері, по 1 або 2 блистери в картонній коробці. РР. ІІА/14378/01/01, термін дії реєстраційного посвідчення несомножливий з 02.07.2020. Є протипоказання та побічні реакції. Інформація подано скорочено. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічних реакцій (або маєте запитання стосовно медичної інформації) або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: rpkatasc@pharmaswiss-ua.com. Ексклюзивний дистрибутор в Україні ПрАТ «Вітатурфарм», вул. Лиска, 30-А, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075, тел.: (044) 401–81–03. Виробник: Др. Вільмар Шайбе ГмбХ (Ко. КГ, Німеччина). Ексклюзивний представник в Україні: «Альвен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG, Берн, Швейцарія).



**Рис. 2. Лазея (Silexan®) зіставна за анкіолітичним ефектом із прегабаліном і діазепамом (Schwald A.M. et al., 2013)**

засіб найвивченішим рослинним препаратом для лікування різних видів тривожності й асоційованих із нею клінічних проявів. ОЛ Silexan® забезпечує достовірне зменшення тривожності за шкалою Гамільтона, за її психічною та соматичною субшкалами, а також за суб'єктивною оцінкою пацієнтів. ОЛ Silexan® продемонструвала сприятливий вплив на якість життя, вираженість депресивних та психосоматичних симптомів, якість сну. Цікаво, що на початку досліджень  $\approx 2/3$  пацієнтів, залучених до метааналізу, страждали на розлади концентрації та пам'яті, але в них застосування ОЛ Silexan® спричинило зменшення тривожності й водночас вищезазначених розладів когнітивної сфери (Dold M. et al., 2023; Bartova L. et al., 2023). Це відповідає даним інших авторів, які свідчать, що, на відміну від деяких інших анкіолітиків, ОЛ Silexan® не притаманні центральні депресивні ефекти (Seifritz E. et al., 2019, 2021). Загалом лікування ОЛ Silexan® (Лазея) є безпечним, оскільки не зумовлює седатції та синдрому відміни або звикання, а також не має лікарських взаємодій, не чинить впливу або незначно впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом чи іншими механізмами (Bartova L. et al., 2023).

Анкіолітичний ефект ОЛ Silexan® (*Lavandula angustifolia*) WS® 1265 відповідав таким найчастіше застосовуваним СІЗЗС й ІЗЗСН та був найпотужнішим серед інших препаратів на основі лікарських рослин. Основними побічними ефектами ОЛ Silexan® є незначні мінущі шлунково-кишкові явища (нудота, відрижка), але препарат не перешкоджував рутинним щоденним справам (зокрема керуванню автомобілем), не мав седативного ефекту, не спричиняв синдрому відміни (Dold M. et al., 2023).

У метааналізі досліджень, присвяченому ОЛ Silexan®, також було продемонстровано переваги цього лікарського препарату над плацебо в лікуванні субпорогової тривожності, генералізованих тривожних розладів і коморбідних депресивних симптомів. За субпорогової тривожності застосування Silexan® асоціювалося зі зменшенням частки осіб із проявами депресивного настрою на  $\geq 50\%$  від початкового рівня. В осіб зі змішаними тривожно-депресивними розладами було зафіксовано значущий антидепресивний ефект лікування ОЛ Silexan® (Dold M. et al., 2023). Цей ефект обумовлений здатністю



**Мар'яна Миколаївна Селюк, професор кафедри терапії Української військово-медичної академії (м. Київ), кандидат медичних наук**

– Загалом стрес являє собою неспецифічну захисну реакцію організму на несприятливі зміни довкілля, але сучасні психологи стверджують, що  $2/3$  смертей серед населення промислово розвинених країн пов'язані саме зі стресами. Причини стресів можна розподілити на зовнішні (смерть родичів і близьких, зміна місця роботи, вплив мікробів та вірусів, політична ситуація, больові стимули, надмірне фізичне навантаження тощо) й внутрішні (життєві цінності / переконання, особиста самооцінка людини). Гострий стрес і хронічний мають різні прояви (табл.).

Згідно з результатами опитування компанії GRADUS Research, 71% українців протягом останнього часу відчували стрес або сильну знервованість, а 76,6% мали справу зі стресовими ситуаціями по декілька разів на місяць. Рівень суб'єктивного стресу був вищим серед жінок і молоді.

Тривалий стрес є надзвичайно несприятливим для організму людини. В мешканців України стреси, обумовлені війною, та постійне нервово напруження зумовлюють переактивацію симпатичної нервової системи і надмірну секрецію глюкокортикоїдів, що, своєю чергою, підвищує довгостроковий ризик розвитку серцево-судинних захворювань. У наших сьогоднішніх умовах потужність впливу зовнішніх стресових факторів знизити неможливо, але кожен із нас може змінити свій спосіб життя з метою профілактики хвороб. Для цього науковці пропонують використовувати нефармакологічні методи:

Таблиця. Прояви гострого та хронічного стресу			
Психіка	Емоції	Тіло	Гормональний фон і коморбідності
<b>Гострий стрес</b>			
Порушення свідомості, мови, пам'яті	Страх, афект, лють, гнів, жах, апатія	Тремор кінцівок, почервоніння/збліднення, тахікардія, гіпертензія, спазми судин, спазми стравоходу, посилене потовиділення, мерзлякуватість	Збільшення рівня адреналіну
<b>Хронічний стрес</b>			
Розлади уваги, сну, втомлюваність	Депресія, тривога, розлади сексуальної сфери	Головний біль, болі в м'язах, постійна напруга в тілі	Розвиток цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, захворювань ШКТ, дерматологічних хвороб

ОЛ Silexan® покращувати синаптичну нейропластичність. Саме ця здатність лежить в основі механізму дії більшості антидепресантів (Duman R.S. et al., 2016; Harmer C.J. et al., 2017). Крім того, ОЛ Silexan® сприяє підвищенню щільності синапсів у первинних нейронах гіпокампу, що також може мати антидепресивний вплив (Friedland K. et al., 2021).

Отже, ОЛ Silexan® чинить сприятливий клінічно значущий вплив як на тривожні, так і депресивні симптоми, що підтверджено в клінічних дослідженнях та їхніх метааналізах.

Аналізуючи сучасні тенденції у лікуванні тривожності, можна помітити, що рослинні препарати мають високу популярність насамперед через сприятливий профіль безпеки. За даними Е. McIntyre та співавт. (2015), 22% осіб зі встановленим діагнозом тривожного розладу обирають рослинні засоби. Фітопрепарати можуть застосовуватися і як самостійне лікування, а також доповнювати синтетичні медикаменти. Однак слід зауважити, що нерідко пацієнти отримують інформацію не від лікаря, а із джерел масової інформації або від своїх друзів і колег, тому вживають засоби з відсутньою доказовою базою (McIntyre E. et al., 2015). Щоб запобігти такому недієвому та потенційно небезпечному самолікуванню, лікар має ознайомлювати хворих із лікарськими рослинними препаратами з доведеною ефективністю та вивченим профілем безпеки, як-от екстракт коренів родіоли рожевої (*Rhodiola rosea*, WS® 1375, Rosalin®) – безрецептурний лікарський препарат Вітанго, а також олія лаванди (*Lavandula angustifolia*, WS® 1265, Silexan®) – безрецептурний лікарський препарат Лазея.

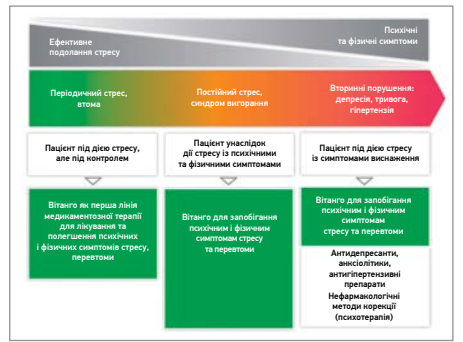
## ЕКСПЕРТНА ДУМКА

спорт, хобі, медитації, контакт із природою тощо. Доцільним може бути також використання лікарських засобів на основі рослинної сировини, наприклад ЕРР чи ОЛ.

Препарат Вітанго містить екстракт коренів родіоли рожевої (*Rhodiola rosea*, WS® 1375, Rosalin®), здатний покращувати розумову працездатність і концентрацію уваги, паралельно знижуючи інтенсивність опосередкованої кортизолом стресової реакції на пробудження в пацієнтів із вигоранням та спричиною стресом втомлюваністю. Через 28 днів лікування в слині пацієнтів достовірно зменшувалася вміст кортизолу порівняно з початковим рівнем (Olsson E.M. et al., 2009). У дослідженні D. Edwards і співавт. (2012) показано, що Вітанго достовірно знижує вираженість психічних і фізичних симптомів стресу вже протягом перших днів лікування. Вітанго широко вивчався в різнопланових міжнародних дослідженнях, які продемонстрували здатність ЕРР покращувати увагу в багатозадачних умовах, підвищувати швидкість та якість розумової праці, знижувати тривожність, стрес, дратівливість і депресію. Достовірно покращення спостерігається вже після 3-го дня лікування і продовжує наростати впродовж 4 тиж терапії.

Препарат Вітанго властива подвійна дія: нормалізація рівня гормонів стресу й підвищення синтезу АТФ із покращенням енергетичного метаболізму, за рахунок чого Вітанго дозволяє усунути занепокоєння, дратівливість і нервову напругу та водночас ліквідувати втому, виснаження, емоційне вигорання.

Вітанго показаний як адаптогенний засіб для запобігання психічним і фізичним симптомам стресу та перевтоми (стомлюваність, неврастенія, роздратованість, напруженість), а також для їхнього полегшення. Денна доза становить 400 мг: по 1 таблетці (200 мг) 2 р/день зранку та в обід; засіб не слід приймати ввечері через стимулювальний ефект. Значуще полегшення симптомів відбувається вже протягом 1-го тиж застосування Вітанго, однак для максимального ефекту препарат



**Рис. 3. Вітанго в профілактиці та лікуванні симптомів стресу й астенії**

доцільно приймати щонайменше 4 тиж. Вітанго може використовуватися як монотерапія та як складова комплексного лікування (рис. 3).

Якщо в пацієнта спостерігаються генералізовані тривожні розлади, доцільним є призначення препарату Лазея, який містить Silexan® (*Lavandula angustifolia*) WS® 1265. У таких хворих ефективність препарату Лазея за шкалою Гамільтона відповідає показникам лоразепаму (0,5 мг/добу), але за умови прийому Лазея спостерігаються вищий відсоток відповіді на лікування та більша тривалість ремісії (Woelk H., Schlafke S., 2010). Схожі результати були отримані й іншим авторським колективом, який виявив аналогічну ефективність Silexan® і СІЗЗС, а також здатність Silexan® достовірно покращувати якість сну (Kasper S. et al., 2014).

Переваги препарату Лазея – статус безрецептурного лікарського препарату (не дієтична добавка), рослинна сировина (ОЛ Silexan® (*Lavandula angustifolia*) WS® 1265), яка є природним анкіолітиком, клінічно доведена ефективність, зіставна з бензодіазепінами, прегабаліном та антидепресантами групи СІЗЗС, високий комплаєнс за рахунок прийому 1 р/день, а також безпечності застосування, відсутність формування залежності та лікарських взаємодій, відсутність седатції, удень, відсутність впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом, можливість тривалого прийому.

Отже, обираючи препарат, який допоможе контролювати стрес у сучасних напружених умовах, слід звернути увагу на лікарські препарати на рослинній основі Вітанго та Лазея, котрі мають потужну доказову базу, а також, що важливо, мають статус безрецептурних лікарських препаратів, а не дієтичних добавок.

Підготувала Лариса Стрільчук

## ЛАЗЕЯ ТВІЙ ЗАХИСТ ВІД РУЙНІВНОЇ СИЛИ ТРИВОГИ!

- ✓ рослинний анкіолітик (Silexan® WS® 1265)<sup>1</sup>
- ✓ лікарський німецький препарат для лікування легких і помірних форм тривожних розладів<sup>1</sup>
- ✓ ефективність співставна з пароксетіном<sup>2</sup>, лоразепамом<sup>3</sup>, діазепамом<sup>4</sup>, прегабаліном<sup>4</sup>
- ✓ високий профіль безпеки<sup>2-4</sup>
- ✓ без формування залежності та без звикання<sup>2-4</sup>
- ✓ без надмірної седатції вдень<sup>2-4</sup>
- ✓ 1 капсула на добу<sup>1</sup>



**Література:** 1. Інструкція для медичного застосування препарату Лазея РП. UA/18973/01/01 від 01.10.2021 до 01.10.2026 р. 2. Kasper S. et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17:859–869. 3. Woelk H., Schlafke S. A multi-center, double-blind, randomized study of the lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. Phytomedicine 2010;17:94–99. 4. Schwald AM, No Jotner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, et al. (2015) Lavender Oil-Potent Anxiolytic Properties via Modulating Voltage Dependent Calcium Channels. PLoS ONE 6(4): e0110137/doi:10.1371/journal.pone.0159998

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Лазея, 1 капсула містить 80 мг олії лаванди Silexan® (*Lavandula angustifolia*) WS® 1265, по 14 капсул у блистері, по 1, 2 або 4 блистери в упаковці. РП. UA/18973/01/01 термін дії з 01.10.2021 по 01.10.2026 р. Є протипоказання та побічні дії. Інформацію подано скорочено. Перед застосуванням уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Якщо ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції / або наслідок застосування / або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надіслайте листа на електронну адресу: [pharmacovigilance-ua@elphenpharma.com](mailto:pharmacovigilance-ua@elphenpharma.com). Ексклюзивний дистрибутор в Україні ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуша-Водича, 04075, тел.: (044) 401-81-03.

Виробник: Др. Вільмар Швабе ГмбХ Ко. КГ, Німеччина

Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія

## Біль у грудній клітці. Коли пацієнту потрібен невролог?

**Біль у грудній клітці – досить поширена скарга, з якою пацієнти звертаються до лікарів як первинної, так і вторинної ланки медичної допомоги. Біль у грудях може бути зумовлений низкою різних захворювань та станів, у т. ч. неврологічними проблемами. Під час семінару «Академія сімейного лікаря», що відбувся 23-24 травня, завідувачка неврологічного відділення стаціонару Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, лікар-невропатолог вищої кваліфікаційної категорії, доктор медичних наук, професор Олена Леонідівна ТОВАЖНЯНЬСКА розповіла про причини торакалгії, «червоні прапорці», на які лікарю слід звернути особливу увагу, а також окреслила підходи до лікування пацієнтів із больовим синдромом (БС) у грудній клітці.**



О.Л. ТОВАЖНЯНЬСКА

На біль у грудях припадає ≈1% усіх причин візитів до лікарів первинної ланки. Серед амбулаторних пацієнтів із торакалгією скелетно-м'язовий біль спостерігають у 1/3-1/2 випадків, у 10-20% – біль, обумовлений захворюванням шлунково-кишкового тракту, в 10% – стабільною стенокардією, в 5% – респіраторними захворюваннями, у 2-4% – гострою ішемією міокарда [1].

Біль у грудях може бути пов'язаний із захворюваннями хребта (вертеброгенна торакалгія) або спричинений іншими проблемами (невертеброгенна торакалгія).

Серед причин вертеброгенної торакалгії виокремлюють:

- неспецифічні (дисфункція дуговідросткових суглобів, протрузії та кили міжхребцевих дисків, артроз суглобів, вторинний міофасціальний синдром);

- травму міжхребцевих суглобів, дисків і зв'язок, переломи хребців;
- ревматичні захворювання (анкілозивний спондилоартрит, псоріатичний артрит, артрит при запальних захворюваннях кишечника, синдром Рейтера), остеопороз;
- інфекційні захворювання (остеоітеліт, туберкульоз);
- новоутворення (первинні метастатичні ураження хребта (70% усіх випадків), міелома);
- ендокринні захворювання (хвороба Педжета);
- інші захворювання (хвороба Шейермана-Мау, ювенільний кіфоз Гюнтца, кругла спина Ліндемана тощо) [2, 3].

«Червоні прапорці», що потребують негайного виключення або підтвердження:

- наявність лихоманки, локальної хворобливості та місцевого підвищення температури в паравертебральній ділянці (інфекційне ураження хребта);
- різке зменшення маси тіла, онкологічне захворювання будь-якої локалізації в анамнезі, збереження болю в спокої та вночі (новоутворення хребта);
- тривалий та інтенсивний біль, що стягує, або біль печучого характеру в зоні певного сегмента, який супроводжується короткими прострілами, посилюється вночі та при рухах у грудному відділі хребта (компресійний перелом хребців);
- біль печучого характеру в зоні сегментарної іннервації, що посилюється під час вдиху чи руху грудної клітки, сегментарна гіпералгезія або гіперестезія (травма ребер).

Основна ознака вертеброгенної торакалгії – БС унаслідок ураження грудного корінця. Слід зазначити, що з анатомічного погляду грудні корінці (на відміну від шийних та попереково-кривих) не об'єднуються в сплетіння, а продовжуються і переходять у міжреберні нерви. Водночас БС може локалізуватися як на передній, так і на задній поверхні грудної клітки, а також може оперізувати її. Пацієнти скаржаться на ниючий біль у грудному відділі хребта, на тлі якого виникає біль оперізувального характеру. Провокувальними факторами можуть бути повороти тулуба, глибоке дихання, чхання, кашель. За наявності корінцевого синдрому біль локалізований на одному боці грудної клітки, характерними є ірадіація болю ходом міжреберних проміжків, простріли інтенсивного болю в хребет, шию, руку на боці ураження, відчуття оніміння, печіння. Спостерігають напруження м'язів грудної клітки в ділянці патологічного процесу (м'язовий дефанс), вегетативні порушення [2, 4].

Зазвичай виявляють об'єктивні неврологічні ознаки, які свідчать про залучення корінців до патологічного процесу: сенсорні розлади в зоні ураженого корінця або відповідного міжреберного нерва, м'язові порушення, вегетативні розлади. БС із погляду патофізіології має або ноцицептивний, або ноцицептивно-запальний характер, тому в таких пацієнтів ефективним є застосування нестероїдних протизапальних препаратів, аналгетиків, препаратів для відновлення функції та морфологічного стану корінця.

Група невертеброгенних торакалгій може проявлятися ізольованим скелетно-м'язовим болем (міофасціальний БС) або бути обумовлена іншими захворюваннями (фіброміалгія, анкілозивний спондилоартрит, ревматоїдний артрит, остеопороз, злаякісні новоутворення, включаючи синдром дифузного кісткового болю). До цієї групи також належить психогенна торакалгія [3].

«Червоні прапорці», що потребують негайного виключення або підтвердження:

- патологія серцево-судинної системи;
- патологія шлунково-кишкового тракту;
- патологія легень;
- інші захворювання.

Окремо слід звернути увагу на постгерпетичну невралгію – поширений стан, з яким мають справу лікарі, в т. ч. первинної ланки. Основні симптоми постгерпетичної невралгії:

- біль печучого чи стріляючого характеру навколо ребер, у верхній ділянці спини, який може посилюватися навіть під час виконання легких фізичних вправ;

- характерний висип, свербіж;
- підвищена чутливість шкіри навіть до одягу (гіперпатія, алодинія);
- оніміння у відповідній ділянці шкіри.

Лікування є специфічним і передбачає насамперед противірусну терапію (препарати ацикловіру). Постгерпетична невралгія належить до нейропатичного БС, тому нестероїдні протизапальні препарати недостатньо ефективні чи зовсім неефективні. За потреби таким пацієнтам можна призначити антиконвульсанти (прегабалін, габапентин) та антидепресанти (дулоксетин).

Ще один стан, який належить до невертеброгенних торакалгій, – дисфункція м'язів.

Спричинювати порушення м'язової системи можуть «непідготовлені» рухи, надмірні фізичні та статичні навантаження, аномалії розвитку (сколіоз, різна довжина нижніх кінцівок тощо), переохолодження, надмірна маса тіла. Потужним чинником виникнення порушень м'язової функції є емоційний стрес, тривога та депресія. Зрештою все вищезазначене може зумовити формування рефлексорних м'язово-тонічних судом і міофасціальну дисфункцію.

Міофасціальний біль з погляду патофізіології має ноцицептивний або ноцицептивно-запальний характер. Пацієнти описують такий біль як тупий, ниючий, стріляючий, печучий. Міофасціальний біль є тривалим (дні, тижні та більше); зазвичай його тривалість може бути довшою, ніж за нападу стенокардії. Біль посилюється при різких поворотах голови, тулуба, підйомі тяжких речей, сильному кашлі тощо.

Під час пальпації досить чітко можна визначити наявність щільних тяжів (тригерних точок) у м'язі в проекції ураженого нервового волокна. Натискання на тригерні точки спричиняє виникнення або посилення БС. Також наявні зони відображеного болю, при цьому кожний м'яз має специфічну локалізацію основного БС, стабільну зону відображеного болю і стабільну локалізацію тригерних точок. М'язи, що найчастіше залучаються до міофасціальної дисфункції, представлено в таблиці.

Таблиця. Міофасціальна дисфункція і локалізація болю [3]	
М'язи	Локалізація болю
Великий грудний м'яз	Біль у передній ділянці грудної клітки, зовнішній ділянці плеча та передпліччя, хворобливі відчуття в молочній залозі
Найширший м'яз спини	«Злаякісний» біль у спині, що не усувається при розтягуванні м'яза чи зміні пози
Частина м'язової групи навколо грудни	Біль за грудиною
Малий грудний м'яз	Больові відчуття, схожі на напад стенокардії
М'яз, що піднімає лопатку	Біль у шийному відділі та вздовж внутрішнього краю лопатки
Верхній задній зубчастий м'яз	Біль у верхній ділянці спини та під лопаткою
Ромбоподібний м'яз	Біль між медіальним краєм лопатки та хребтом

Для встановлення діагнозу міофасціальної дисфункції додаткові обстеження не потрібні, адже вони навіть можуть зумовити встановлення хибного діагнозу, отже, лікування призначатиметься неправильно.

Слід провести ретельний огляд скелетно-м'язової системи, звернувши увагу на обмеження рухів, пальпацію м'язів із виявленням їхнього напруження та активних тригерних точок. Якщо наявні порушення біомеханіки скелета, слід визначити, чому вони виникають (сколіоз, різна довжина нижніх кінцівок тощо). Діагностичною маніпуляцією є зменшення вираженості БС після ін'єкції у тригерну точку: при обережному введенні сухої голки (без застосування ліків) м'яз починає розслаблюватися, а тригерна точка – деактивується.

Для діагностики міофасціального БС мають бути наявні «великі» (обов'язкові) критерії: скарги на регіональний біль, наявність тугого тяжу в м'язі під час пальпації, ділянку підвищеної чутливості в межах тугого тяжу, характерний патерн відображеного болю або розладів чутливості (парестезії), обмеження обсягу рухів. «Малі» критерії (необхідна наявність хоча б 1 із 3): виникнення болю чи розладів чутливості при стимуляції (пальпації) тригерних точок, локальне скорочення під час пальпації тригерних точок, зменшення вираженості болю за розтягнення м'яза чи ін'єкції у місце ураження.

Лікування при міофасціальному БС обов'язково має бути комбінованим:

- нестероїдні протизапальні препарати – диклофенак 75-150 мг/добу, кетопрофен 100-150 мг/добу, декскетопрофен 75 мг/добу, лорноксикам 4-8 мг 2 р/добу, мелоксикам 7,5-15 мг/добу;
- іноді (на розсуд лікаря) призначають міорелаксанти – тизанідин 2 мг 3 р/добу, толперизон 300-450 мг/добу, циклобензаприн 15 мг/добу протягом 2 тиж;
- антидепресанти (за хронічного перебігу) – амітриптилін 50-75 мг/добу, венлафаксин 75-150 мг/добу, дулоксетин 60-120 мг/добу.

Немедикаментозні методи лікування:

- вплив на відповідний м'яз і тригерні точки за допомогою розтягування, масажу, тепла чи холоду, черезшкірної нейростимуляції, електростимуляції, за допомогою ін'єкції ботулінічного токсину типу А;
- ін'єкції у тригерні точки (вводять 0,5-1 мл 0,5% розчину новокаїну, після чого проводять пасивне розтягнення м'яза);
- ішемічна компресія (сильне тривале стискання тригерної точки кінчиками пальців упродовж 1 хв із поступовим збільшенням сили тиску, що спричиняє інактивацію тригерної точки), масаж, застосування ультразвуку;
- аплікації диметилсульфоксиду в поєднанні з лідокаїном;
- розслаблення спазмованого м'яза методом постізометричної релаксації;
- мануальна терапія (методики міофасціального розслаблення, м'язово-енергетичні техніки тощо);
- корекція асиметрії тіла, неоптимального рухового стереотипу, уникнення провокувальних навантажень та поз.

### Хронічний стрес і біль

Біль у грудній клітці може бути зумовлений психоемоційними причинами. Негативна емоційна домінанта та стресові механізми виснажують нейромедіаторні й нейротрофічні можливості мозку, а також гальмують антиноцицептивні механізми, що зумовлює загострення хронічного БС, нові випадки БС, появу БС різної локалізації. Визначають часте поєднання БС різної локалізації з головним болем. Слід звернути увагу, що хронічний стрес або неспокійні психічні розлади можуть спричинити появу чи посилення БС, якщо він не має жодного анатомо-фізіологічного пояснення [5].

Постійний стресовий фактор у комбінації з адреналіном зумовлює перенапруження м'язів і підтримує фасціальний тонус. Симпатична іннервація за стресу асоційована з наявною дилатацією артерій, порушенням складу плазми крові та трофіки в м'язах, особливо фасціях, спричиняючи морфо-функціональні зміни в них. Обмеження рухів при болю спричиняє атрофію м'язів і зміни в сполучній тканині. Отже, біль стає не функціональним, а органічним, що збільшує стресове навантаження.

Принципи боротьби зі стресом:

- повноцінне харчування, вживання достатньої кількості рідини;
- дотримання розпорядку дня та режиму сну;
- перебування на зв'язку із близькими та рідними, піклування про інших;

• підтримання фізичної активності.

Слід намагатися робити те, що приносить задоволення, отже, в організмі продукуватимуться ендорфіни, які допомагатимуть долати стрес. Рекомендовано виконувати спеціальні вправи (дихальна гімнастика, техніка «заземлення», «перемикання уваги» тощо).

Важливим є своєчасне надання професійної допомоги: психотерапія, за потреби – медикаментозне лікування (анксіолітики, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, седативні препарати, прегабалін).

### Висновки

Отже, під час ведення пацієнта з болем у грудях можна запропонувати такий алгоритм дій:

- 1) виключення або підтвердження загрозливих станів («червоних прапорців»);
- 2) консультація лікаря-невролога, який на підставі ретельного опитування, збору анамнезу, неврологічного обстеження визначить неврологічні причини болю;
- 3) призначення лікування відповідно до правильно встановленого діагнозу, що дозволить уникнути ускладнень та побічних явищ;
- 4) з урахуванням умов сьогодення варто звертати увагу на психоемоційний стан пацієнта (проведення тестування, консультація психотерапевта, психіатра) та якість його сну;
- 5) подальше ведення пацієнта мультидисциплінарно (за необхідністю).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Віталіна Хмельницька

# Перша медична допомога за тривоги, депресії та інших психічних розладів

Протягом останніх років в Україні спостерігається значне зростання рівня психічних розладів. Важливо пам'ятати, що вчасна діагностика та надана психологічна допомога є запорукою збереження здоров'я кожної людини і нації. Саме тому необхідно чітко розуміти алгоритми першої медичної допомоги при тривозі, депресії та інших психічних розладах. У травні відбулася науково-практична конференція «Роль первинної медичної допомоги в системі охорони здоров'я України», присвячена Всесвітньому дню сімейного лікаря. Голова WONCA World Party on Women and Family Medicine в Європейському регіоні, професор кафедри сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), академік Національної академії наук вищої освіти України (м. Київ), доктор медичних наук Вікторія Іванівна Ткаченко виступила з доповіддю «Психічне здоров'я українців в умовах війни: стан проблеми та дії лікаря ПМД».



В.І. Ткаченко

– Кожна 8-ма людина в світі живе із психічним розладом. Поширеність різних психічних розладів становить від 10 до 15%. Найпоширенішими є тривожні та депресивні розлади.

В Україні в 2015 р. поширеність психічних розладів була найвищою в Європейському регіоні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Поширеність депресивних розладів становила 6,3%, тривожних розладів – 3,2%. Це було спричинено додатковими тригерами та факторами ризику, як-от військовий конфлікт у східній частині з переміщенням людей, нестабільна політична й економічна ситуація.

За даними дослідження STEPS, у 2019 р. із 3309 учасників про симптоми депресії повідомили 12,4% українців (чоловіки – 8,7%, жінки – 16,2%), 3,0% мали депресію, діагностовану медичним працівником, 3,2% були охоплені лікуванням за допомогою антидепресантів або психологічної терапії, 1,1% розглядали можливість самогубства протягом останніх 12 міс.

Криза, спричинена в 2020 р. пандемією COVID-19, стала додатковим глобальним тригером, який збільшив рівень психічних розладів серед населення. Відповідно до звіту ВООЗ «Всесвітнє психічне здоров'я», ізоляція, карантин, обмеження, соціальна та економічна нестабільність зумовили значне збільшення на 25% поширеності тривоги й депресії у всьому світі.

Потужною психотравматичною подією стала повномасштабна війна Росії проти України, що розпочалася в 2022 р. Суттєво на стан психічного здоров'я населення вплинув високий рівень інформатизації (воєнні дії відбуваються практично в прямому ефірі, в режимі онлайн, у т. ч. загибель людей і бомбардування). За даними ВООЗ і Міністерства охорони здоров'я України, стрес або знервованість спостерігається в >70% українців (і лише 2% звертаються до фахівця); кожен 5-й матиме негативні наслідки для психічного здоров'я, кожен 10-й – наслідки середньої тяжкості чи отримає тяжку хворобу; психологічної підтримки потребуватимуть ≈15 млн осіб, а ≈3-4 млн із них – медикаментозного лікування.

Психічні розлади мають такі негативні наслідки, як зростання поширеності серцево-судинних хвороб, діабету, артритів, астми, онкологічних захворювань. Водночас вони погіршують результати лікування неінфекційних захворювань і збільшують смертність від них. Понад 50% осіб із психічними розладами мають також розлади сну, що часто спричиняють гормональні порушення. Також психічні розлади збільшують схильність до куріння, вживання алкоголю, наркотичних речовин (пацієнтам складніше позбавитися згубної звички, оскільки формується стійка залежність). Загалом показники звернень хворих до лікарів, уваги до власного здоров'я та періодичності проходження рутинних обстежень

знижуються за наявності психічних розладів, що зумовлює пізню діагностику хвороб і меншу успішність їх лікування.

За даними ВООЗ, попередні дослідження і гіркий досвід інших країн, що постраждали від збройних конфліктів, показують, що кожна 5-та людина в країні, де точиться війна (22%), матиме негативні наслідки для психічного здоров'я, як-от депресія, тривога, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР); кожна 10-та – наслідки середньої тяжкості чи тяжкі, як-от психоз, біполярний розлад або шизофренія. Спеціалісти ВООЗ стверджують, що серед людей, які пережили війну чи інший конфлікт, більшість людей одужає без допомоги. Дослідження Gradus (травень 2022 р.) продемонстрували, що ≈71% громадян України останнім часом відчували стрес або сильну нервозність, 50% – тривогу та напругу, у 20-30% людей може розвинути ПТСР. Водночас 49% респондентів України вважають, що психологічна допомога потрібна лише психічно хворим людям. Понад 80% ніколи в житті не зверталися до психолога.

Дослідження Інституту соціальної та політичної психології НАПН України (2022) показали, що 40% респондентів зазнавали загроз власному життю та/або були безпосередніми свідками таких загроз через перебування в зоні бойових дій та/або під обстрілами. Понад 41% громадян мають родичів або близьких, які були чи перебувають у зоні бойових дій, у т. ч. 16% втратили родича, 6% респондентів перебували в окупації, їм безпосередньо погрозували насильством або вони стали свідками таких погроз. Кожен 20-ий респондент (5%) пережив гіперкумулятивну травматизацію – мав досвід або був свідком травматичних подій (обстрілів, загроз життю близьких, окупації чи полону). Понад 90% респондентів мали прояви хоча б одного із симптомів ПТСР, а 57% мають ризик розвитку ПТСР.

Опитування населення Міжнародної організації з міграції (2022) продемонструвало, що кожен 4-й українець (23%) потребує психічної та психосоціальної підтримки серед внутрішньо переміщених осіб, а також біженців.

Розвиток психічних розладів пов'язаний зі стресом – реакцією організму на умови та вимоги життя, що постійно змінюються. Фізичними ознаками стресу є сухість у роті, пітливість, головний біль, тахікардія, утруднене дихання, діарея, безсоння. До психологічних ознак належать загальмованість, роздратованість, хвилювання, відчуття безнадійності, пригніченості. Поведінкові ознаки стресу – погіршення гігієни, зміни апетиту, зміна поглядів на життя, релігію, погана продуктивність, зловживання. Важливо розуміти, що коливання настрою в умовах війни є нормальним явищем. Важливими навичками в періоди стресу є розуміння механізму стресу, м'язова релаксація, дихальна гімнастика тощо.

Характерні психічні розлади, пов'язані з хронічним стресом, – депресія і тривога.

⇒ **Діагноз депресії встановлюють за наявності 25 симптомів (зокрема ≥1 із 2 перших) майже щодня та більшу частину доби протягом ≥2 тиж:**

- депресивний настрій;
- зниження зацікавленості щодо майже всіх заходів та/або відчуття задоволення від них;
- посилення / послаблення апетиту чи значне зменшення (не пов'язане з дієтою) або збільшення маси тіла (25% упродовж місяця);
- безсоння / надмірна сонливість;
- психомоторне збудження / загальмованість;
- відчуття втоми чи втрати енергії;
- почуття власної нецінності або безпідставне відчуття провини;
- зниження гостроти мислення, труднощі з концентрацією уваги або ухваленням рішення;
- повторювані думки про смерть;
- повторювані суїцидальні думки без окресленого плану та спроби самогубства або наявність плану його вчинення.

Під тривогою розуміють відчуття надмірної тривоги та переживання (тривожні очікування), спричинені різними подіями чи діяльністю і тривають більшість часу ≥6 міс.

⇒ **Тривога й переживання пов'язані з ≥3 із таких симптомів:**

- неспокій, відчуття роздратованості чи нервового збудження;
- швидка втомлюваність;
- труднощі при намаганні сконцентрувати увагу, відчуття «пустоти» в голові;
- дратівливість;
- м'язове напруження;
- розлади сну;
- дистрес або порушення в соціальній, професійній та інших сферах діяльності.

До інших психічних розладів належать гостра реакція на стрес (ГРС) і ПТСР. ГРС (F43.0) – тимчасовий розлад, який розвивається в людини без будь-яких інших проявів психічних розладів у відповідь на незвичайний фізичний або психічний стрес і зазвичай стихає через декілька годин або днів. ГРС діагностується в період від 2 днів до 1 міс після травматичного інциденту.

ПТСР (F43.1) визначається як відтермінована чи затяжна реакція на стресогенні події або ситуацію винятково загрозливого чи катастрофічного характеру, які можуть зумовити дистрес майже в будь-кого.

ПТСР – це форма розладу, спричинена тяжкою подією, яку пацієнт пережив особисто або став свідком (жертва насилля, війна, природна катастрофа, автомобільна аварія, авіакатастрофа, захоплення заручників тощо). ПТСР діагностується не раніше ніж через місяць. ПТСР виникає після ГРС або латентного періоду, який може тривати від декількох тижнів до 6 міс або зрідка – до декількох років.

Базовими симптомами ГРС і ПТСР є повторне переживання, нав'язливі тривожні спогади про травмувальну подію; жахіття; інтенсивні психологічні страждання або соматичні реакції, як-от пітливість, прискорене серцебиття та паніка, при нагадуванні про травмувальну подію; уникнення і емоційне заціпеніння – уникнення занять, місць, думок, почуттів або розмов, пов'язаних з подією; обмежені емоції; втрата інтересу до звичайної діяльності; почуття відстороненості від інших; надмірне збудження – безсоння, дратівливість, труднощі з концентрацією уваги, надмірна настороженість, надмірний старт-рефлекс.

Перша психологічна допомога за психічних розладів передбачає набір навичок і знань, які можна застосовувати для допомоги людям, що перебувають у стані стресу через вплив кризових подій. Також це спосіб допомогти людям відчути спокій, надаючи їм емоційну підтримку.

Алгоритм дій складається з використання техніки ALGEE (1 – знайти підхід; 2 – оцінити потреби, ризики; 3 – вислухати; 4 – підтримати та надати інформацію; 5 – заохотити професійну допомогу; 6 – заохотити самопомогу й іншу підтримку).

Якщо пацієнт потребує професійної медичної, психологічної та соціальної допомоги, необхідно йому надати контакти центру/фахівця, допомогти зв'язатися з рідними, заохотити самопомогу – «спрямувати» людину на використання власних ресурсів для відновлення.

Медична допомога розподіляється на немедикаментозну та медикаментозну. Немедикаментозна включає освоєння таких навичок, як позитивне мислення, психологічні техніки управління стресом (релаксація, дихальні вправи, музика, візуалізація тощо), дотримання режиму дня, гігієни сну, засад здорового харчування, режиму регулярної фізичної активності, уникання вживання алкоголю. Водночас важливо надати пацієнту необхідну інформаційну й емоційну підтримку. Також можна порекомендувати фітотерапію (наприклад, звіробій), омега-3 жирні кислоти, магній, вітамін B<sub>6</sub> тощо.

⇒ **До медикаментозної допомоги належать:**

- снодійні (за порушення сну) коротким курсом (до 10 днів), перевагу варто віддавати небензодіазепіновим препаратам (золпідем, зопіклон тощо);
- заспокійливі (транквілізатори групи бензодіазепінів – буспірон);
- β-блокатори (пропранолол) є корисними при лікуванні тривоги, тахікардії, адже вони блокують дію епінефрину;
- селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну є препаратами першого ряду для лікування пацієнтів із ПТСР.

Підготував **Олександр Соловійов**

# Сучасна роль високостандартизованого екстракту звіробою лікарського WS® 5570 у лікуванні пацієнтів із депресією

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), понад 350 млн людей різного віку страждають на депресію. Це захворювання безпосередньо впливає як на працездатність окремо взятої людини, так і на глобальну економіку, а також є однією з основних причин тривалої втрати працездатності у світі. Лікування депресії ефективними, безпечними та доступними лікарськими засобами має важливе значення в зменшенні глобального тягаря цього захворювання. За останні десятиліття в клінічну практику було впроваджено чимало антидепресантів. Сьогодні для лікування депресивних розладів широко використовують препарати синтетичного походження (наприклад, інгібітори моноаміноксидази, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС, подвійні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, мелатонінергічні препарати). Утім, лікарі необґрунтовано рідко розглядають можливість призначення таким пацієнтам фітофармацевтичних препаратів. Нині накопичено чимало доказів високої ефективності та безпеки рослинних лікарських засобів (передусім екстракту звіробою, *Hypericum extract*, WS® 5570, St. John's wort) у лікуванні депресії.

В екстракті звіробою виявлено понад 150 активних і взаємопідсилювальних інгредієнтів (наприклад, гіперіцин, гіперфорин, флавоноїди, біфлавоноїди, ксантони та флороглюцин), механізми дії яких до кінця не вивчені. Припускають, що екстракт звіробою діє як трициклічні антидепресанти та СІЗЗС, зменшуючи зворотне захоплення моноамінів і підвищуючи синаптичну доступність серотоніну, дофаміну й норадреналіну, що забезпечує їхню антидепресивну дію (Muller, 2003).

## Екстракт звіробою (St. John's wort) у міжнародних рекомендаціях

Сьогодні накопичено чимало досліджень, що свідчать про високу ефективність екстракту звіробою в лікуванні

пацієнтів із депресією. У 2022 р. було опубліковано глобальну клінічну настанову Всесвітньої федерації товариств із психіатрії (WFSBP) і Канадського товариства з лікування депресії та тривоги (CANMAT) щодо можливостей застосування фітопрепаратів і нутрицевтиків у лікуванні психічних розладів. До міжнародної робочої групи увійшли фахівці різних спеціальностей, включаючи психіатрів, психологів, психофармакологів, епідеміологів, лікарів інтегративної медицини, дієтологів, фармацевтів і статистів.

Оновлений пошук відповідних метааналізів проводився з травня по вересень 2020 р. До аналізу було включено й дані свіжіших рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що не увійшли до зазначених метааналізів. Спочатку

планувалося включити РКД із категорією доказів від А до F, однак у зв'язку зі значним обсягом даних було прийнято рішення розглянути лише РКД із класом А (сильний рівень доказів), виключивши дослідження зі слабкими або обмеженими доказами.

З-поміж досліджених рослинних лікарських засобів чільне місце в зазначеній настанові посідають стандартизовані екстракти звіробою, які продемонстрували високі ефективність і безпеку в лікуванні депресивних розладів. Зокрема, вказується, що екстракт звіробою в дозуваннях від 600 до 1800 мг/день рекомендовано призначати як монотерапію легкої та помірної депресії. Ця рекомендація ґрунтується на доказах ефективності екстракту квіток звіробою, яка перевищувала плацебо та була еквівалентною синтетичним антидепресантам. Хоча рекомендація поширюється на депресію легкою та помірною ступенів, одне РКД продемонструвало перевагу звіробою (WS® 5570) над пароксетином у разі депресії середнього й тяжкого ступенів (Szegedi et al., 2005).

При цьому експерти зазначають, що потенційною проблемою лікування може бути якість екстрактів. Результати застосування високостандартизованих екстрактів, які використовували в дослідженнях, не можна екстраполювати на препарати нижчої якості (Kasper et al., 2010). Не слід використовувати екстракт квіток звіробою разом із СІЗЗС і подвійними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну через ризик розвитку серотонінового синдрому.

## Екстракт звіробою vs пароксетин

Для порівняння терапевтичної ефективності 3300 мг/добу екстракту звіробою (WS® 5570) із 20 мг/добу пароксетину в пацієнтів із помірною депресією Szegedi та співавт. провели подвійне сліпе рандомізоване дослідження фази ІІІ. У дослідження включили амбулаторних пацієнтів віком від 18 до 70 років, набраних із 21 центру первинної психіатричної допомоги в Німеччині. Пацієнти мали відповідати критеріям уніполярної депресії без психотичних ознак. Окрім того, під час відбіркового скринінгу пацієнти мали набрати принаймні 22 бали за 17 пунктами шкали Гамільтона (HAM-D) і 2 бали за пунктом «Депресивний настрій» цієї шкали.

Опитування проводили кваліфіковані психіатри та психологи.

Після одноразової сліпої фази плацебо, яка тривала 3-7 днів, пацієнтів розподілили на прийом WS® 5570 або пароксетину протягом 6 тиж. Ефективність оцінювали через 7, 14, 28 і 42 дні лікування.

Як основний показник ефективності лікування було обрано зміну загального бала HAM-D між вихідним рівнем і кінцем визначеного проміжку лікування. Крім того, між групами лікування порівнювали показник відповіді на терапію (пацієнти зі зниженням загального бала за шкалою HAM-D принаймні на 50% між базовим рівнем і 42 днями лікування) та частки пацієнтів із ремісією (пацієнти із загальним балом HAM-D щонайменше 7 після 42 днів лікування). Пацієнти з групи звіробою та пароксетину мали початковий бал HAM-D 23,1 та 22,9 відповідно, а 41,9% пацієнтів із групи звіробою та 57,6% із групи пароксетину мали рекурентну депресію.

В обох групах спостерігалось значне покращення депресії протягом 6 тиж лікування, що відобразалося постійним помітним зниженням загальної оцінки за шкалою HAM-D. Починаючи із 7-го дня лікування середнє зниження загального бала HAM-D було статистично значно виразнішим у пацієнтів, які отримували екстракт звіробою (WS® 5570) у дозі 3300 мг/добу порівняно з 20 мг/добу пароксетину (рис. 1). Ці результати чітко свідчать про те, що екстракт звіробою є ефективнішим за пароксетин у зменшенні інтенсивності симптомів депресії.

Відповіли на терапію 27 (87,1%) пацієнтів, які отримували екстракт звіробою 300 мг/добу (зниження загального бала HAM-D принаймні на 50%), порівняно з 20 пацієнтами (60,6%) у групі пароксетину 20 мг/добу (p=0,017). Досягли ремісії 22 пацієнти (71,0%), які отримували екстракт звіробою 300 мг/добу (загальна оцінка HAM-D становила щонайменше 7 балів після 6 тиж гострого лікування), порівняно з 14 пацієнтами (42,4%) у групі пароксетину 20 мг/добу (p=0,001) (рис. 2).

## Переносимість екстракту звіробою

СІЗЗС (як-от пароксетин), що замінили старі антидепресанти, мають сприятливий профіль безпеки, але й вони не позбавлені обтяжливих побічних ефектів. У 2010 р. S. Kaspera та співавт. послідовно



**НЕЙРОПЛАНТ**  
Рослинний антидепресант  
Діюча речовина: сухий екстракт з трави звіробою  
20 таблеток, вкритих оболонкою

**НЕЙРОПЛАНТ**  
(Neuroplant®, WS®5570, St. John's wort)  
**ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ ЕПІЗОДІВ**  
легкого ступеня

по 1 таб. 3 рази на день, не менше 4-6 тижнів

- лікарський засіб, німецький виробник<sup>1</sup>
- безрецептурний, рослинний (екстракт звіробою)<sup>1</sup>
- має високий рівень доказовості ІА та високий профіль безпеки<sup>2</sup>, включено в протоколи лікування депресії багатьох провідних країн (Канада, США, Німеччина, Україна)<sup>2-4</sup>
- без необхідності титрації дози та постійного нагляду лікаря<sup>5</sup>
- без звикання при тривалому застосуванні<sup>6,7</sup>
- без синдрому відміни<sup>6,7</sup>
- не асоційований з підвищенням маси тіла<sup>6,7</sup>

1. Інструкція для медичного застосування препарату Нейроплант. РП UA/0414/01/01, безстрокове. 2. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. Focus (Am Psychiatry Publ). 2016 Jan;18(1):95-98. doi: 10.1176/appi.focus.18188. Epub 2016 Jan 24. 3. (2022) Clinical guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. The World Journal of Biological Psychiatry, 23(6): 424-455. DOI: 10.1080/15622975.2021.2013041. 4. УКЛІМД «Депресія». 2014 р. [розділ 4.2.1, стор. 39] [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014\\_0003\\_ukrmo\\_depressiya.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_0003_ukrmo_depressiya.pdf). 5. D. Solomon et al. Journal of Affective Disorders Volume 148, Issues 2-3, June 2013, Pages 228-234. Economic evaluation of St. John's wort (Hypericum perforatum) for the treatment of mild to moderate depression. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.004>. 6. Hong-hua Qiu, Yi Zheng // A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults // Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016;12: 1715-1723. 7. E. Serfritz et al. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2016, Vol. 20, No. 3, 128-132 <http://dx.doi.org/10.1080/13551501.2016.1170765>

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Нейроплант, таблетки, вкриті оболонкою, по 300 мг по 20 таблеток у блистері; по 1 або 2 блистери в картонній коробці. РП UA/0414/01/01, необмежений термін дії з 02.01.2019 р. Інформація подано скорочено. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції / або маєте запитання стосовно медичної інформації / або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надішліть листа на електронну адресу: [pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com](mailto:pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com). Ексклюзивний дистрибутор в Україні ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пушча-Водицька, 04075, тел.: (044) 401-81-03.

Виробник: Др. Вільмар Швабе ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина

Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія

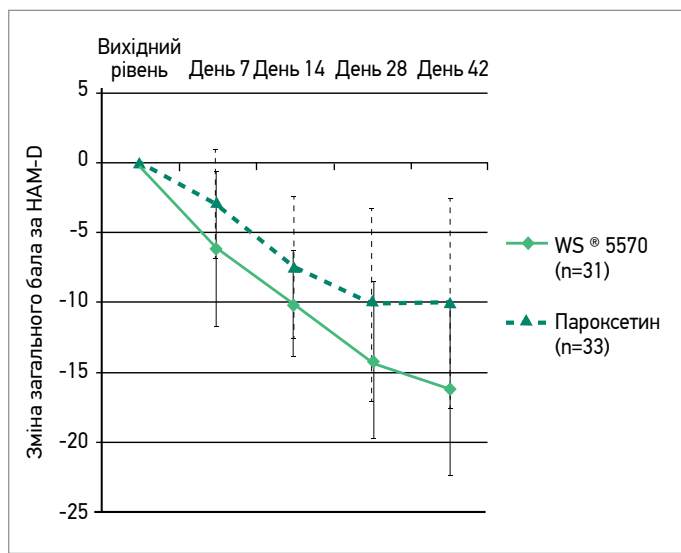


Рис. 1. Зміна загального бала за шкалою оцінки депресії Гамільтона (HAM-D) протягом фази гострого лікування

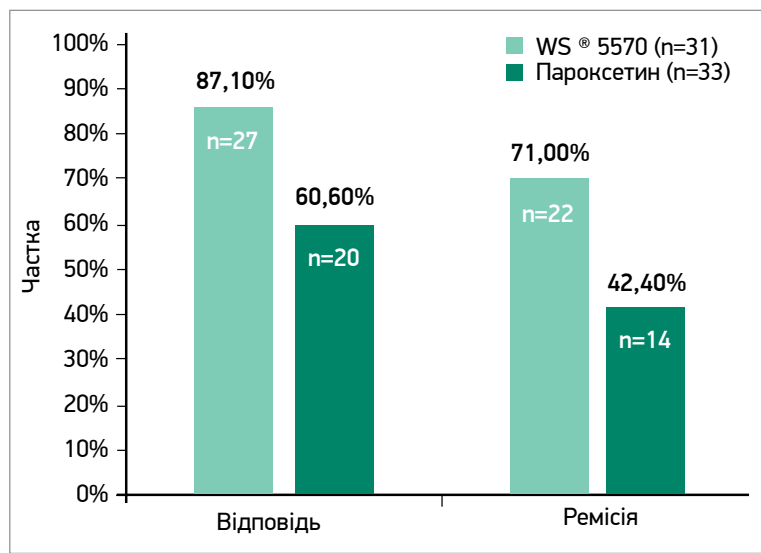


Рис. 2. Частота клінічної відповіді та ремісії після 6 тиж лікування

провели чотири дослідження, в яких порівняли переносимість рослинного антидепресанту екстракту звіробою WS® 5570, St. John's wort – активної діючої речовини лікарського препарату Нейроплант (виробника «Др. Вілмар Швабе», Німеччина) – з пароксетиним, іншими СІЗС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамін, сертралін) і плацебо. У дослідження включили 1661 амбулаторного пацієнта з великим депресивним розладом, яких розподілили на отримання WS® 5570 від 600 до 1800 мг/добу (n=1264), пароксетину 20 або 40 мг/добу (n=126) і плацебо (n=271) протягом 6 тиж.

Отримане співвідношення ризиків побічних ефектів також порівнювали з опублікованими даними стосовно інших СІЗС. Відсоток пацієнтів із будь-якими побічними ефектами при

застосуванні екстракту WS® 5570 не відрізнявся від такого для плацебо (співвідношення ризиків 1,1 (0,9-1,3) на користь WS® 5570) і був значно нижчим, аніж для пароксетину (співвідношення ризиків 2,4 (2,1-2,8)). Порівняно з екстрактом звіробою частота побічних ефектів у разі застосування пароксетину була в 10-38 разів вищою (бальні оцінки) в 5 із 7 перевірених кластерів симптомів. На тлі прийому WS® 5570 не було зафіксовано випадків седації, антихолінергічних реакцій, шлунково-кишкових розладів і сексуальної дисфункції, які часто відзначалися під час лікування СІЗС та іншими синтетичними антидепресантами. Отже, екстракт звіробою виявився значно безпечнішим порівню з пароксетиним та іншими СІЗС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамін, сертралін).

### Фармакоелекономічні аспекти лікування депресії

Зростання глобального тягаря депресивних розладів збільшило попит щодо клінічних та економічних результатів терапії додатковими й альтернативними препаратами. Попередні клінічні контрольовані випробування показали, що екстракт звіробою (St. John's wort)

настільки ж ефективний у лікуванні легкої та середньої депресії, як і синтетичні антидепресанти.

Метою дослідження D. Solomon і співавт. було оцінювання економічної ефективності екстракту звіробою. Для визначення впливу екстракту звіробою на здоров'я та загальні економічні витрати порівняно з іншими антидепресантами застосовували модель Маркова. Результатами були витрати на лікування, кількість років життя з поправкою на її якість (QALY) та чиста грошова вигода (NMB).

Середнє значення NMB у 5000 симуляціях визначило застосування звіробою (St. John's wort) як стратегію з найвищою чистою вигодою. За середнім показником NMB загальна економія витрат порівняно з венлафаксином становила 359,66 дол. США на одну людину, порівняно із сертраліном – 202,56 дол. США на одну людину зі збільшенням кількості років життя з поправкою на якість (QALY) протягом 72 тиж від 0,08 до 0,12. Отже, високостандартизований екстракт звіробою (WS® 5570, St. John's wort, Нейроплант) є економічно ефективною альтернативою синтетичним антидепресантам.

### Висновки

**Нині депресія є поширеним психічним розладом, який суттєво погіршує якість життя пацієнтів і призводить до значних економічних збитків. Зростання глобального тягаря депресії потребує пошуку ефективних і водночас безпечних стратегій лікування. Одним зі способів вирішення цієї проблеми є застосування препарату на основі високостандартизованого екстракту звіробою (Нейроплант), який за ефективністю та профілем безпеки має доведені переваги порівняно із синтетичними антидепресантами.**

## ЕКСПЕРТНА ДУМКА



**Завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко:**

– Війна, яку сьогодні переживає наше суспільство, призвела до різкого зростання поширеності психічних розладів, зокрема й депресії. За оцінками ВООЗ, кожна п'ята людина, яка зазнала впливу війни, має ті чи інші психічні розлади (для України це майже 8,5 млн осіб). За прогнозами Міністерства охорони здоров'я психологічної допомоги через наслідки війни потребуватимуть понад 15 млн українців, із них близько 3-4 млн – медикаментозного лікування.

В основі базової терапії депресії лежить призначення антидепресантів. Під час першого вибору препарату антидепресивної дії слід урахувувати такі важливі чинники:

- ефект попереднього застосування антидепресивних медикаментозних агентів;
- супутні захворювання;
- переважні симптоми;
- профіль чутливості до препарату;
- потенційні взаємодії між ліками;
- економічні/цінові аспекти.

Частота побічних ефектів (сонливість, седація, безсоння, головний біль, запаморочення, ортостатична гіпотензія, гіпертензія, шлунково-кишкові розлади, порушення лібідо та ін.) на тлі прийому синтетичних антидепресантів є досить високою. У разі їх виникнення слід розглянути такі стратегії контролю, як зниження дози препарату, застосування фармакологічних антидотів, перехід на інший антидепресант, якщо при досягненні відповіді або ремісії небажані ефекти продовжують турбувати пацієнта.

Не слід забувати й про такі серйозні побічні ефекти антидепресантів, як серотоніновий синдром, підвищений ризик кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (особливо в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами, антикоагулянтами), остеопороз і переломи в осіб похилого віку, ризик судомних

нападів (бупропіон), кардіотоксичність (трициклічні антидепресанти).

Потрібно зважати, що антидепресанти є лікарськими засобами сильної дії, тому завжди потребують підбору конкретного препарату та дози. Антидепресанти не діють одразу – має минути від 2 до 4 тиж до появи лікувального ефекту. Близько 40-60% пацієнтів, які страждають на депресію, є резистентними до терапії антидепресантами.

Більш безпечними та не менш ефективними є рослинні антидепресанти на основі екстракту звіробою. Наразі проведено чимало досліджень і метааналізів, що продемонстрували високі ефективність і переносимість стандартизованого екстракту звіробою WS® 5570, представленого на українському фармацевтичному ринку препаратом Нейроплант.

Було показано, що WS® 5570 має доведену ефективність і кращу переносимість порівняно з пароксетиним у лікуванні середньої та великої депресії. WS® 5570 у дозах 600 і 1800 мг/день має меншу частоту побічних реакцій, аніж пароксетин у дозах 20-40 мг/день чи інші СІЗС. На відміну від СІЗС WS® 5570 не призводить до зростання частоти суїцидальних випадків, що також підтверджує його кращу безпеку. Нарешті, відсутні докази седативної дії та несприятливого впливу на серцево-судинну систему в осіб похилого віку.

Перелічені переваги дали змогу переглянути роль екстракту звіробою в лікуванні депресивних розладів і внести його в рекомендації для клініцистів щодо лікування психічних розладів фітопрепаратами, розробленими в березні 2022 р. Всесвітньою федерацією товариств із психіатрії (WFSBP) і Канадського товариства з лікування депресії та тривоги (CANMAT).

Нині відомо, що Нейроплант інгібує зворотне захоплення серотоніну, усуваючи симптоми депресії; стимулює утворення серотоніну в нейронах головного мозку; впливає на ГАМК-ергічну та глутамінергічну системи мозку (в малих дозах стимулює продукцію ацетилхоліну, а в більших – пригнічує його зворотне захоплення), що сприяє покращенню когнітивних функцій.

Нейроплант є безрецептурним препаратом, не потребує титрації та постійного нагляду лікаря, що робить його оптимальним для стартової терапії депресії. Препарат не спричиняє звикання при тривалому застосуванні та не призводить до розвитку синдрому скасування.



**Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан:**

– Згідно з рекомендаціями ВООЗ надання допомоги пацієнтам із депресією й іншими психічними розладами має включати кілька рівнів (так звана піраміда оптимальної комбінації послуг у галузі охорони психічного здоров'я). Первинний рівень – це неформальні послуги, які передбачають передусім надання інформаційних послуг на рівні громади. Зокрема, це інформація щодо нормалізації способу життя, дотримання психогігієни (сон, харчування (вживання продуктів, багатих на триптофан), спосіб відпочинку, фізичні навантаження), способу подолання тривоги та страху, психологічна дорожня карта (до кого, коли та де звертатися по допомогу). Застосування перелічених порад дає можливість покращити стан щонайменше в 75% пацієнтів із психічними розладами.

Другий рівень передбачає допомогу фахівців первинної ланки медичної допомоги або психіатрів. На цьому рівні проводять скринінг тривоги, депресії, визначення ступеня стресу, додаткові обстеження з метою диференційної діагностики, консультації спеціалістів (медичний психолог, психотерапевт), медикаментозне лікування (адаптогени, антидепресанти). Для діагностики депресії та оцінки її рівня зручно використовувати шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Вона включає 7 запитань, кожне з яких оцінюється від 0 до 3 балів. Якщо сума балів становить 8-10 – у пацієнта субклінічна депресія, якщо ≥11 балів – клінічно виражена депресія.

У разі неефективності лікування призначають спеціалізовану психотерапію в різних варіантах або комбіновану психотерапію, застосування психотропних засобів та інших немедикаментозних методів.

На всіх етапах надання допомоги пацієнтам із психічними розладами доцільно застосовувати якісні препарати рослинного походження, що довели свої ефективність і безпеку в плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях. До таких лікарських засобів слід віднести лінійку препаратів компанії «Альпен Фарма». При стресі, загальному виснаженні варто призначити препарат Вітанго, за надмірної тривоги, хвилювання, емоційного збудження – препарат Лазея, за депресії – Нейроплант, у разі порушень сну – Дорміплант й Альпетонін, при когнітивних порушеннях – Мемоплант форте або Тебонан.

Сьогодні неабияку популярність у багатьох країнах світу має препарат Нейроплант, який продемонстрував відповідність клінічному ефекту препарату пароксетину у тривалій підтримувальній терапії депресивних порушень за кращою переносимістю.

Ефективність препарату Лазея є зрівняною з такою лоразепаму в лікуванні пацієнтів із генералізованими тривожними розладами за кращою прихильністю до терапії. Важливо, що Лазея на відміну від низки протитривожних препаратів не спричиняє звикання.

Р.В. Свістільник, к.м.н., доцент кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця; Л.В. Степанюк, лікар-невролог, завідувачка Інсультного центру та реабілітації КНП «Хмельницька обласна лікарня» ХОР, м. Хмельницький

## Церебральна хвороба грібних судин: механізми виникнення, клінічні прояви, діагностика та ведення пацієнтів

Продовження. Початок у № 10.

За допомогою шкали Fazekas оцінюють ушкодження білої речовини, при цьому краще використовувати режим FLAIR, де 0 – немає лейкоареозу, 1 – множинні точкові ураження, 2 – помірний зливний лейкоареоз, 3 – тяжкий «зливний» лейкоареоз (рис. 5). Шкала розподіляє білу речовину на перивентрикулярну та глибоку білу речовину; кожній ділянці надається ступінь залежно від розміру й злиття уражень. Перивентрикулярна біла речовина: 0 – відсутній, 1 – «шапки» чи тонкий прошарок, 2 – гладкий «ореол», 3 – нерегулярний перивентрикулярний сигнал, що поширюється в глибоку білу речовину. Глибока біла речовина: 0 – відсутній, 1 – точкові вогнища, 2 – початок злиття, 3 – великі зони злиття [9].

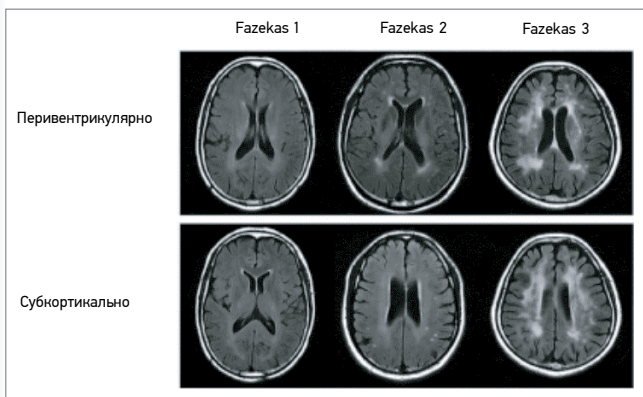


Рис. 5. Зміни білої речовини (лейкоареоз), оцінені за шкалою Fazekas (модифіковано згідно з Qu M. et al., 2020) [39]

Важливо, що етіологія змін перивентрикулярної білої речовини та глибокої (субкортикальної) білої речовини відрізняється. Остання має хронічну ішемію дрібних судин за своєю природою, тоді як перша (перивентрикулярна) пов'язана з поєднанням демієлінізації, гранулярного епендиміту та субependимального гліозу, а також ішемії дрібних судин [21].

Нещодавно було запропоновано термін «загальний бал ЦХДС», який включає 4 тісно корельовані ознаки, котрі є маркерами ЦХДС (гіперінтенсивність білої речовини, лакуни, видимі периваскулярні простори, церебральні мікрокрововиливи). Загальна оцінка ЦХДС може забезпечити повнішу оцінку впливу ЦХДС на мозок простим і прагматичним способом. Вплив ЦХДС візуально оцінюється за шкалою від 0 до 4, де 1 бал визначає наявність однієї з 4 ознак ЦХДС (табл. 3) [5, 42].

Установлено, що фактори ризику ЦХДС – куріння, гіпертонія, вік і чоловіча стать – пов'язані з загальною сумарною оцінкою ЦХДС [42].

Таблиця 3. Характеристики та категорії загальної оцінки захворювань дрібних судин (модифіковано згідно зі Staals J. et al., 2014) [42]

MPT-ознака	Дефініція	Шкала
Лакуни	≥1 лакуна	1 бал
Крововиливи	≥1 крововилив	1 бал
Периваскулярний простір	Розширення периваскулярних просторів у базальних гангліях від середнього до тяжкого	1 бал
Гіперінтенсивність білої речовини	Перивентрикулярна гіперінтенсивність білої речовини Fazekas 2-3	1 бал

Окрім візуалізаційних методів дослідження, слід провести детальне фізикальне обстеження нервової системи, яке має передбачати оцінку когнітивних функцій за допомогою відомих шкал (MoCA, VaDAS-Cog), дисфункцію сфінктера, супутні порушення ходи та псевдобульбарного паралічу.

На відміну від нейродегенеративних патологій, як-от хвороба Альцгеймера, рівні Aβ40, Aβ42, а також T-tau, P-tau в спинномозковій рідині в більшості пацієнтів із когнітивними порушеннями в разі ЦХДС є нормальними.

Тести на мутантні гени можуть допомогти в етіологічному діагнозі когнітивних порушень при ЦХДС. Наприклад, мутація гена Notch 3 є основою церебральної автосомно-домінантної артеріопатії з підкірковими інфарктами, лейкоенцефалопатією (CADASIL) [37].

У дослідженні D. Yao та співавт. (2022) виявили можливий зв'язок між цистатином С і ЦХДС, особливо для лакун, що

не залежало від оціненої швидкості клубочкової фільтрації. Цистатин С – потужний інгібітор цистеїнової протеази; відіграє плейотропну роль у патофізіології судин людини та є маркером функції нирок, а також може пригнічувати активність цистеїнових протеаз, у т. ч. катепсину В, L, H, і вважається основним ендogenous інгібітором цистеїну катепсину В. Дисбаланс між цистатином С і експресією цистеїну катепсину В може зумовити ремоделювання судинної стінки та нейрозапалення, які є поширеними патологічними процесами в дрібних судинах головного мозку. Нові докази показали, що циркулювальний цистатин С мав сильний зв'язок із ризиком ішемії та інсульту, може бути пов'язаний з церебральними маркерами візуалізації ЦХДС (гіперінтенсивність білої речовини, церебральні мікрокровотечі) в популяції [52].

### Диференційна діагностика

Зміни, схожі на ЦХДС, можуть з'являтися за значної кількості патологій ЦНС, однак здебільшого необхідно диференціювати ЦХДС із патологіями, представленими в таблиці 4.

Таблиця 4. Диференційна діагностика ЦХДС [13, 32, 35]

Патологія	Дані, які свідчать на користь діагнозу
Мультифокальна прогресувальна лейкоенцефалопатія	- за наявності лейкоенцефалопатії відсутні церебральні лакуни; - вогнища на МРТ частіше локалізовані на з'єднанні сіро-білої речовини з ушкодженням юстакортикальних асоціативних волокон; - при клінічному огляді часто спостерігаються дефіцит поля зору та порушення мови, а також порушення координації рухів і ходи; - дані, які свідчать про наявність імунodefіциту (опортуністичні інфекції, лімфопроліферативні захворювання, імуносупресивна терапія); - виявлення JC-вірусу в лікворі
Токсична лейкоенцефалопатія хронічного впливу	- з'являється на тлі впливу лейкоотоксичних речовин (опіоїди, кокаїн, амфетаміни, героїн, толуол тощо); - проявляється на МРТ гіперінтенсивністю білої речовини, яка є симетричною, особливо зі змінами кортикоспинальних шляхів моста, перироландової білої речовини, білої речовини кори головного мозку, атрофією глибокої білої речовини та сірої речовини; - наявні зміни в інших органах і системах, зумовлені хронічним токсичним впливом відповідних речовин
СНІД-асоційована енцефалопатія / деменція	- проявляється симетричним перивентрикулярним типом змін білої речовини зі збереженням юстакортикальної та інфратенторіальної білої речовини, атрофією сірої речовини кори головного мозку, атрофією глибокої білої речовини й об'ємними змінами базальних гангліїв; - позитивні тести на СНІД
Розсіяний склероз	- ураження зорового нерва та спинного мозку; - накопичення вогнищами контрасту; - ураження мозолистого тіла (пальцеві втиснення Дюсона); - зміни ліквору, інтракельний синтез IgG, виявлений олигоклональними смугами; - нормальний рівень пірвіноградної та молочної кислоти плазми й ліквору, відсутність мутацій мітохондріальних ДНК, змін біопсії скелетних м'язів (при диференціації з MELAS); - відсутність автоантитіл до системних хвороб і змін із боку крові (зміни ШОЕ, рівні СРБ); - молодий вік та відсутність судинних факторів ризику

### Характеристика окремих типів ЦХДС I тип: артеріосклероз (або пов'язана з віком і судинними факторами ризику ЦХДС)

Для опису цього типу широко використовується термін «гіпертонічна артеріопатія» – форма ЦХДС, часто пов'язана з багатьма судинними факторами ризику, як-от гіпертонія, діабет тощо. Однак термін «гіпертонічна артеріопатія» дещо вводиться в оману, адже це захворювання не завжди обов'язково пов'язане саме з гіпертонією (з урахуванням інших факторів ризику). Цю форму ЦХДС також часто називають артеріосклерозом (віковим або судинним) [5].

Інший термін, яким описується ця патологія, – хвороба Бінсвангера. Термін «хвороба Бінсвангера» запровадив Алоїс Альцгеймер у 1902 році на честь свого професора Отто Бінсвангера, який уперше описав клінічні та патологічні аспекти захворювання в 1884 році, а через 60 років Ольшевський запровадив термін «підкіркова артеріосклеротична енцефалопатія» [45].

Серед цих форм ЦХДС найчастіше зустрічаються артеріосклероз і церебральний малий атеросклероз судин. Артеріосклероз, судинний фактор ризику ЦХДС, як відомо,

пов'язаний з віком і є найпоширенішою зміною дрібних судин у літньому мозку. Виразеність артеріосклерозу посилюється з віком і загострюється гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом (рис. 6) [27].

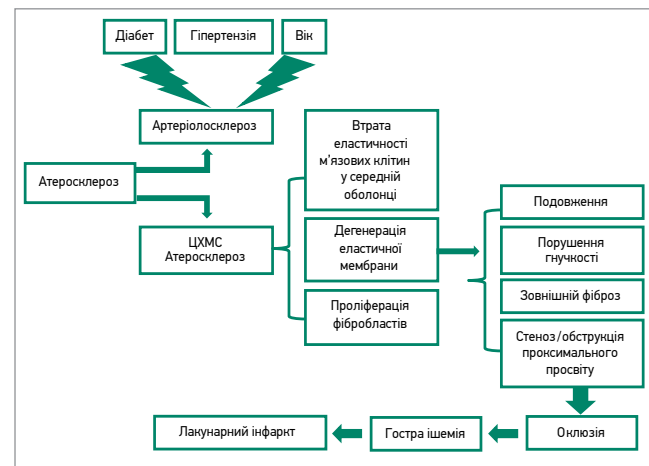


Рис. 6. Розвиток ЦХДС під впливом різних факторів ризику (модифіковано згідно з Li Q. et al., 2018)

Ураження за ЦХДС пов'язані з судинними факторами ризику, але ЦХДС здебільшого не є атероматозною або тромбоемболічною оклюзійною хворобою. Може з'явитися звуження просвіту мікросудин із тромботичною оклюзією, отже, ішемія виникає вторинно та сама собою не є першопричиною зміни ендотелію стінки судин, периваскулярної або білої речовини. Більшість спорадичних ЦХДС – наслідок вродженої чи набутої церебральної ендотеліальної дисфункції, що проявляється у вигляді порушення вазореактивності, проникнення ГЕБ, зміненої пульсації артеріальної, венозної та спинномозкової рідини, порушення глімфатичного транспорту. Кілька факторів у ранньому віці, включаючи когнітивні здібності, рівень освіти, соціально-економічні негаразди, збільшують ризик ЦХДС у подальшому житті, а це свідчить про те, що ЦХДС виникає не лише через вплив судинного фактора ризику всередині чи наприкінці життя, а може мати початок у молодшому віці. Дисфункція ендотеліальних клітин наявна в неонатальних моделях щурів зі спорадичною як у людей ЦХДС, яка виникає задовго до впливу факторів ризику та перешкоджає клітинам-попередникам олигодендроцитів дозріванню й утворенню мієліну, сприяючи уразливості білої речовини в старшому віці [50].

Окремо визначається термін «прихована» ЦХДС (пЦХДС), яка часто зустрічається на нейровізуалізації в осіб без явних неврологічних проявів, що підвищує ризик майбутнього інсульту, когнітивних розладів і смерті [49].

На КТ хвороба представлена змінами підкіркового відділу у вигляді двобічного ураження білої речовини низької щільності. Ці ураження найчастіше наявні в перивентрикулярних ділянках, особливо прилягають до лобових рогів. Юстакортикальна біла речовина (U-асоціативні волокна) часто зберігається на МРТ, яка має більшу чутливість, ніж КТ. Ураження зазвичай є двобічними, симетричними, групуються навколо передніх рогів, можуть бути наявні в білій речовині стовбура головного мозку, особливо в центральному мості. Також можуть спостерігатися підкіркові мікрокрововиливи, котрі можна виявити на послідовностях SWI, але їхня наявність у значній кількості (чи якщо вони розташовані в кортикальних ділянках) спричиняє появу підозри на амліодну ангіопатію [45].

### II тип: ЦАА

ЦАА є переважно спорадичною патологією, значно пов'язаною з віком і хворобою Альцгеймера. Захворювання рідко зустрічається у віці до 50 років [20].

ЦАА – цереброваскулярне захворювання, зумовлене відкладенням β-амілоїду (Aβ) в стінках артерій, артеріол, капілярів головного мозку. Депонований матеріал складається із продуктів розпаду білка-попередника амілоїду, який розщеплюється β- і γ-секретазами на Aβ із фрагментами різної довжини амінокислот (Aβ40, Aβ42) [8, 27].



Аβ у разі ЦАА є переважно розчинною 40-амінокислотою структурою (Aβ1-40), тоді як Аβ у сенільних бляшках при хворобі Альцгеймера – це довша та менш розчинна 42-амінокислота структура (Aβ1-42). Ці амілоїдні білки походять від білка-попередника амілоїду (APP), кодованого в гені на 21,5 хромосомі; продукуються в багатьох ділянках тіла, але експресуються й метаболізуються в Аβ в особливо високих рівнях нейронами мозку. Через цитотоксичну дію Аβ виникає дегенерація, а також спостерігається остаточна втрата гладкої мускулатури, що зумовлює стоншення та ламкість стінки судини [43].

ЦАА вибірково залучає судини головного мозку (насамперед, лептоменінгеальні та кортикальні). Відкладення Аβ спочатку відбуваються в середній оболонці й адвентиції, пізніше Аβ накопичується в усіх шарах стінки судини та спричиняє втрату клітин гладкої мускулатури. Згодом відбувається порушення кровообігу в стінці судини, що зумовлює утворення мікроаневризми і фібриноїдного некрозу [8].

У разі ЦАА ураження судин проявляється характерною плямистістю, завдяки чому його вогнища можуть знаходитися поряд із нормальними незміненими судинами. ЦАА також має схильність локалізуватися біля потиличної ділянки, адже потиличні судини за своєю природою є товстими та можуть умістити більше відкладень Аβ порівняно із судинами інших відділів головного мозку [43].

Трьома кардинальними біомаркерами нейровізуалізації є лобарний ВМК, нетравматичний конвексальний субарахноїдальний крововилив (кСАК) / кортикальний поверхневий сидероз і лобарні церебральні мікрокровотечі [20].

Спонтанний ВМК є найбільш інвалідизувальним проявом розриву тонких і крихких Аβ-навантажених судин при ЦАА та становить до 74% усіх спонтанних ВМК у літніх людей. Через Аβ відкладення зі схильністю до кортикальних та лептоменінгеальних судин, крововиливи, пов'язані з ЦАА, мають тенденцію виникати в периферичних кіркових і підкіркових «лобарних» місцях. Характерна лобарна локалізація ВМК, пов'язаного з ЦАА, є важливою, оскільки це може бути ключовим фактором диференціації причини ВМК у «глибоких» місцях за таких патологій, як хронічна гіпертензивна артеріопатія, яка має тенденцію до переважного ураження базальних гангліїв і мосту в літніх людей. Клінічні прояви лобарного ВМК варіюють залежно від розташування та розміру крововиливу, але включають головний біль, фокальний неврологічний дефіцит, фокальні судоми, нудоту і блювання, пригнічений стан свідомості. Діагноз ЦАА до прояву ВМК має першочергове значення, особливо з огляду на високу поширеність використання антиагрегантів і антикоагулянтів у літніх пацієнтів для профілактики інших супутніх захворювань, які можуть збільшити ризик цього наслідку [43].

До нетравматичного кСАК і кортикального поверхневого сидерозу належать нетравматичні крововиливи в ≥1 кортикальних борознах без розповсюдження на базальні цистерни, сильвіеву / міжпівкульову щілину чи шлуночки, що спричиняється витіканням крові з сильно ураженої крихкої поверхневої судини (рис. 7). Прогресує кСАК до кіркового поверхневого сидерозу – криволінійні гіпоінтенсивні формування за кортикальною поверхнею, видимі на чутливій до крові послідовності магнітного поля МРТ [20].

Хоча кСАК може проявлятися головним боєм за типом «удар грому», класично головний біль за кСАК зазвичай є дуже слабким або не виникає узагалі. Натомість кСАК проявляється розвитком транзиторних фокальних неврологічних симптомів. Транзиторні фокальні неврологічні симптоми мають вигляд повторюваних стереотипних парестезій, які тривають декілька хвилин, коли кСАК локалізується на центральній борозні, що знаходиться біля первинної моторної та сенсорної кори, а також візуальних симптомів, парезів, дисфагії [43].

Церебральні мікрокровотечі – це точкові гіпоінтенсивні утворення, що спостерігаються на чутливій до крові послідовності магнітного поля МРТ, які являють собою екстравазацію крові з накопиченням гемосидерину в макрофагах [20]. Більшість церебральних мікрокровотеч мають діаметр від 2 до 5 мм або (рідко) до 10 мм [40].

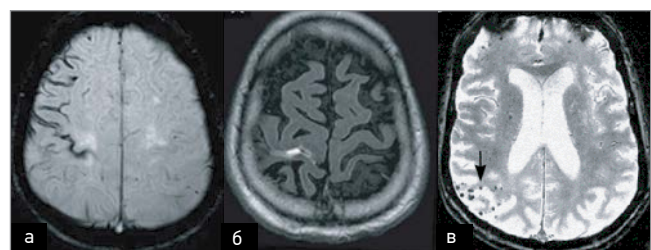


Рис. 7. а) поверхневий сидероз у правій півкулі (хронічний гемосидерин); б) Т2-зв'язане зображення, що демонструє кСАК правої півкулі внаслідок ЦАА; в) численні лобарні церебральні мікрокровотечі, що відповідають ЦАА (чорна стрілка) (модифіковано з DeSimone C.V. et al., 2017) [8]

Наявна патологія		Немає патологій	
достовірні ЦАА	імовірні ЦАА	імовірні ЦАА	можливі ЦАА
● посмертне дослідження: → лобарний внутрішньопаренхіматозний крововилив; → тяжка ЦАА з васкулопатією	● патологічна тканина: → ЦАА в зразку (біопсія або евакуйована гематома)	● Вік ≥55 років	● Вік ≥55 років
	● дані візуалізації: → лобарний інтрапаренхіматозний крововилив, церебральні мікрокровотечі чи кортикальний поверхневий сидероз	● дані візуалізації: → множинні лобарні внутрішньопаренхіматозні крововиливи чи церебральні мікрокрововиливи; → поодинокі лобарні інтрапаренхіматозні крововиливи та кортикальний поверхневий сидероз	● дані візуалізації: → поодинокі лобарні інтрапаренхіматозні крововиливи, церебральні мікрокровотечі чи кортикальний поверхневий сидероз

Патологія	Генетична основа / успадкування	Зміни на МРТ	Клінічна маніфестація
CADASIL (церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами, лейкоенцефалопатією)	NOTCH3 (автосомно-домінантне, АД)	Поширена гіперінтенсивність білої речовини з переважанням у скроневих ділянках, церебральні мікрокровотечі, атрофія мозку	Рецидивувальні інсульти, ТІА, деменція, депресія, мігрень з аураю. Вік початку зазвичай складає 50-60 років
CARASIL (церебральна автосомно-рецесивна артеріопатія з підкірковими інфарктами, лейкоенцефалопатією)	HTRA1 (автосомно-рецесивний, АР)	Поширена гіперінтенсивність білої речовини, атрофія мозку	Рецидивувальні інсульти, ТІА. Екстраневрологічні прояви: передчасна алпеція (підлітковий / ранній зрілий вік), поперековий або шийний спондилоз із кілами дисків (вік <40 років)
Сімейна ЦАА	APP (проамілоїдний білок), CST3 (цистатин С), ITM2B (білок інтегральної мембрани 2В), TTR (транстретин) (АД)	Поширена гіперінтенсивність білої речовини, атрофія мозку, лобарні церебральні мікрокровотечі, кірковий поверхневий сидероз	Лобарні інтрапаренхіматозні крововиливи, деменція, судоми. Вік початку захворювання складає між 45 і 65 роками
HANAC (спадкова ангіопатія з нефропатією, аневізмами, м'язовими судомами)	COL4A1, COL4A2 (нолаген типу IV А) (сімейний, спорадичний)	Поширена гіперінтенсивність білої речовини, церебральні мікрокровотечі, внутрішньочерепні аневізми	Звивистість артеріол сітківки, крововиливи, неонатальні інсульти, поренцефалія, внутрішньопаренхіматозний крововилив, нефропатія
ХФ	GLA (α-галактозидаза) (Х-зв'язане)	Гіперінтенсивність білої речовини	Інсульти дрібних судин, деменція, невропатія дрібних волокон, ангіокератоми, ниркова та серцева недостатність
Гомоцистурія	CBS (цистатіонін-β-синтаза) (АР)	Гіперінтенсивність білої речовини	Інсульт, передчасний атеросклероз, вивих кришталика, марфано-подібні ознаки, когнітивні порушення та розумова відсталість
MELAS (мітохондріальна енцефалопатія, лактатацидоз та інсультподібні епізоди)	Множинні мітохондріальні гени (по материнській лінії)	Гіперінтенсивність білої речовини	Інсульт, мітохондріальна міопатія, лактоацидоз, затримка розвитку, сенсонеуральна втрата слуху, судоми
HDLS (спадкова дифузна лейкоенцефалопатія зі сфероїдами)	CSF1R (рецептор колонієстимулювального фактора 1) (АД)	Значна гіперінтенсивність білої речовини	Деменція, зміни особистості та поведінки, судоми, паркінсонізм
RVCL (васкулопатія сітківки із церебральною лейкодистрофією)	TREX1 (АД)	Значна гіперінтенсивність білої речовини	Інсульт, прогресувальна втрата зору, нефропатія
Синдром Аксфельда – Рігера	FOXС1, PITX2 (АД)	Гіперінтенсивність білої речовини, підкіркові інфаркти	Інсульт, звивистість артеріол сітківки, вади розвитку мозочка

Існує низка негеморагічних знахідок на візуалізації, які також свідчать про діагноз ЦАА, до яких належать гіперінтенсивність білої речовини, розширення периваскулярних просторів, лобарні лакуни та кортикальні мікроінфаркти [22].

Діагностика ЦАА проводиться з використанням модифікованих Бостонських критеріїв, за яких визначається достовірна, ймовірна та можлива ЦАА (табл. 5)

### III тип: спадкова чи генетична ЦХДС

Моногенні розлади становлять від ≈1 до 5% усіх випадків інсульту. Найпоширенішими моногенними захворюваннями, пов'язаними з розвитком ЦХДС та інсультами, є церебральна автосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами, лейкоенцефалопатією (CADASIL), ХФ, мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, лактатацидоз з інсультподібними епізодами (MELAS) та такими, як синдром COL4A1, церебральна автосомно-рецесивна артеріопатія з підкірковими інфарктами, лейкоенцефалопатією (CARASIL), спадкова ендотеліопатія з ретинопатією, нефропатією, інсультами (HERNS) [3, 40].

Моногенні захворювання зустрічаються рідко, але відіграють значну роль у розвитку інсультів, особливо в молоді. Генетичний стан, пов'язаний з інсультами, може бути заснованим на мутації одного гена чи кластера генів з автосомно-домінантним або рецесивним успадкуванням. Клінічні ознаки генетичних захворювань, пов'язаних з інсультами, мають широкий спектр симптомів. Діагноз часто є дуже складним через збіг фенотипів між розладами та гетерогенністю фенотипів у родинах [3].

Основні спадкові патології ЦХДС (сЦХДС) та їхні візуалізаційні / клінічні характеристики представлено в таблиці 6.

Під час діагностики сЦХДС з'являються певні труднощі через схожість змін при нейровізуалізації та клінічних проявів інших типів ЦХДС, тому наявність червоних прапорців, які можуть спричинити підозру на сЦХДС, є причиною для того, щоб схилити клініциста до детальнішого дообстеження хворого, включаючи визначення генетичних маркерів захворювання, а це може вплинути на подальше лікування, прогноз і профілактику патологій, у т. ч. спектр родини хворого (табл. 7).

Червоні прапорці	Додаткові зауваження
Сімейний анамнез	Необхідно перевірити сімейний анамнез інсульту, деменції або рухової недостатності. Сімейний анамнез може бути відсутнім у разі мутації <i>de novo</i> , автосомно-рецесивного успадкування, зниженої експресії або неповної пенетрантності
Ранній початок інсульту	Повторний інсульт із відносно значною кількістю маркерів візуалізації ЦХДС і відсутністю або дуже малою кількістю судинних факторів ризику
Негативне дослідження на інші причини сЦХДС	Значна кількість маркерів візуалізації ЦХДС, що контрастує з негативним результатом обстеження, і відносна нестача судинних факторів ризику. Однак наявність судинних факторів ризику не виключає діагнозу сЦХДС у пацієнтів з іншими червоними прапорцями відповідно до рекомендацій EAN
Сугестивні позамозкові / системні особливості та клінічні й нейровізуалізаційні характеристики специфічного моногенного сЦХДС	Ці клінічні прояви слід шукати не тільки в хворого, а й у членів його родини
Кровна спорідненість	Автосомно-рецесивне успадкування рідко зустрічається при сЦХДС, але кровне споріднення може свідчити про CARASIL

Зазвичай МРТ може виявляти типові зміни, характерні для окремих патологій, які належать до сЦХДС (рис. 8).

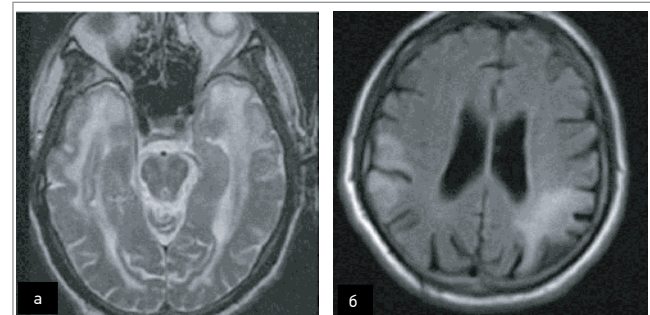





Рис. 8. а) МРТ у режимі Т2 показує поширену лейкоенцефалопатію з вираженим ураженням передніх скроневих часток за CADASIL-синдрому (згідно з Locatelli M. et al., 2020) [24]; б) МРТ-послідовність FLAIR показує типові інсультподібні ураження (кортикальні та підкіркові гіперінтенсивності), що охоплюють двобічні тим'яні ділянки при MELAS-синдромі (згідно з Yi Shiao Ng et al., 2019) [33]

Далі буде.




# АМІГРЕН - і напад мігрені позаду


-  Золотий стандарт у лікуванні мігрені<sup>1</sup>.
-  Найбільш ефективний в порівнянні з АСК та НПЗП<sup>2</sup>.
-  Економічно вигідний.


1. Acute Treatment of Migraine. Published online 2013 Aug 1. Vesile ÖZTÜRK

2. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. 2004 Nov;24(11):947-54. H C Diener 1, G Bussone, H de Liano, A Eikermann, R Englert, T Floeter, V Gallai, H Göbel, E Hartung, M D Jimenez, R Lange, G C Manzoni, G Mueller-Schwefe, G Nappi, L Pinessi, J Prat, F M Puca, F Titus, M Voelker, EMSASI Study Group



 [www.astrapharm.ua](http://www.astrapharm.ua)

 Україна, 08132, Київська обл., м. Вишневе, вул. Київська, 6

 +380 (44) 500 00 99, +380 (44) 225 19 19

**Склад:** 1 капсула містить суматриптану 50 мг або 100 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Селективний агоніст 5HT<sub>1</sub>-рецепторів серотоніну. Препарати, що застосовуються для лікування мігрені. Код АТХ N02C C01. **Показання.** Для швидкого полегшення стану при нападах мігрені, з аурую чи без неї. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату; інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала, інсульт, тяжка печінкова недостатність, та інше. **Спосіб застосування.** Рекомендована доза Амігрену для дорослих – 50 мг (1 таблетка) дозу можна підвищити до 100 мг (2 капсули). Амігрен можна застосовувати при нових нападах мігрені, але якщо перша доза препарату виявиться неефективною, не слід застосовувати препарат повторно під час цього ж нападу, загальна добова доза не повинна перевищувати 300 мг. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, запаморочення; сонливість; судороги, збудження, транзиторне підвищення артеріального тиску, брадикардія, тахікардія, транзиторні ішемічні зміни, стенокардія, інфаркт міокарда, задишка, нудота та блювання, мерехтіння, диплопія, зниження гостроти зору. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 капсулі у блистері; по 1 або по 3 блистери в коробці. По 10 капсул у блистері; по 1 блистеру в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розповсюдження на симпозиумах, конференціях, спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

# Діагностика та лікування мігрені в загальній практиці

**Мігрень – це складна хвороба, яка характеризується помірно тяжкими та тяжкими головними болями, що можуть асоціюватися з іншими симптомами на кшталт фотофобії, фонофобії, нудоти, блювання. Головні болі зазвичай є односторонніми та тривають від 4 до 72 год, а між нападами пацієнти переважно асимптоматичні. Тригери нападів мігрені – найчастіше стреси, пропуск прийому їжі чи нестача сну (Kitson J., 2021).**

Мігрень можуть виникати з ауру чи без неї. Аура має форму візуальних (поява плям і зигзагів перед очима, скотоми, часткова втрата зору) або сенсорних (відчуття поколювання чи заніміння) фокальних неврологічних симптомів, що можуть передувати головному болю або супроводжувати його. Аура є повністю зворотною і триває 5-60 хв (Kitson J., 2021).

Мігрень – найпоширеніший неврологічний розлад на первинній ланці медичної допомоги. За оцінками Національного інституту вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), лише в Сполученому Королівстві на мігрень страждають ≈6 млн осіб (Sreiner T.J. et al., 2003). Відповідно до результатів дослідження Global Burden of Disease, мігрень – друга за частотою серед причин непрацездатності, а серед молодих жінок – навіть перша (Stejner T.J. et al., 2020). Хронічна мігрень уражає 2% загальносвітової популяції (Godsby P.J. et al., 2017). Початок хвороби зазвичай спостерігається в підлітковому віці чи на 3-й декаді життя, але пік поширеності – вікова група 30-40 років. Мігрень утрічі частіше уражає жінок, ніж чоловіків (Kitson J., 2021).

**Роль сімейного лікаря у веденні пацієнта з мігреньями є дуже важливою. Саме цей фахівець має виключити зловиякісні патологічні стани та встановити точний попередній діагноз, що дозволяє зменшити навантаження на неврологів і фахівців із візуалізаційних досліджень.**

Ключове значення в установленні діагнозу має збір анамнезу. Насамперед слід з'ясувати наявність червоних прапорців, які можуть свідчити про небезпечну причину головних болів (табл. 1).

Під час збирання анамнезу необхідно розпитати пацієнта про патерн початку болювого нападу, точну локалізацію болю, асоційовані симптоми (ауру, нудоту, блювання, запаморочення), інші неврологічні симптоми (знижений рівень свідомості, заніміння або слабкість у кінцівках), засоби, здатні полегшити біль (препарат, доза, ступінь ефективності), тригерні чинники та час між нападами. Мігрень притаманні продромальні (аура) та постдромальні (втома, низька здатність до концентрації) симптоми, сімейний анамнез схожих болів і зв'язок із менструальним циклом. Патерн симптомів допомагає виключити інші хвороби, що проявляються головним болем (табл. 2) (Kitson J., 2021). Наявність відповідного анамнезу часто полегшує установлення діагнозу, але особи з нечіткими чи атипovими симптомами нерідко потребують фізикального обстеження. Інструментальні дослідження зазвичай потрібні лише тоді, коли анамнез і фізикальне обстеження спричиняють занепокоєння, однак специфічні обстеження для діагностики мігрені відсутні. Пацієнтів з атипovими симптомами або наявністю червоних прапорців (насамперед вогнищевих неврологічних симптомів, судом та ознак інсульту) необхідно

негайно скеровувати до невропатолога. Планового скерування потребують також хворі, які не відповіли на стандартне лікування. Відповідно до позиції Робочої групи з головного болю Іспанського товариства неврології (2020), особи з мігренью потребують консультації невропатолога в разі сумнівів у діагнозі, невдачі попереднього чи профілактичного лікування, атипovої або подовженої аури, при головному болю внаслідок зловживання анальгетиками й хронічній мігрень, а також за очевидної недовіри пацієнта до первинної ланки медичної допомоги.

Лікування мігрені передбачає уникнення тригерів, які ідентифікував пацієнт. Для сприяння ідентифікації тригерів варто застосовувати щоденник головного болю. Оскільки поширеними тригерами є стрес, недосипання, дегідратація, пропуск прийому їжі, надлишкове вживання кофеїну, менструація, для профілактики нападів мігрені доцільними є застосування когнітивної поведінкової терапії та забезпечення здорового способу життя. Для профілактичного лікування можуть застосовуватися пропранолол, топірамаат та амітриптилін, однак пацієнтам необхідно повідомити про ризик застосування цих засобів. Так, β-блокатори протипоказані за бронхіальної астми та вагітності (Kitson J., 2021).

Основною групою препаратів для лікування гострого нападу мігрені є триптани, першу дозу яких призначають одразу в разі початку болю. Другу дозу слід приймати лише у випадку первинного покращення, після якого головний біль знову посилюється чи рецидує.

**Триптани є дуже ефективними в контролі симптомів, що обумовлює їхню роль як препаратів вибору для купірування помірних або тяжких нападів мігрені. Найчастіше призначається пероральний суматриптан, це пояснюється його високою ефективністю, сприятливим профілем безпеки та економічною доступністю (Kitson J., 2021).**

Суматриптан використовується в лікуванні мігрені >30 років. Механізм його дії полягає у вазоконстрикції краніальних артерій. Крім того, селективно зв'язуючись з 5-HT<sub>1</sub>-рецепторами чутливих нейронів трійчастого нерва, який іннервує судини твердої мозкової оболонки, суматриптан блокує передачу ноцицептивних сигналів трійчастим нервом і протидіє вивільненню вазоактивних нейропептидів (Nonino F. et al., 2020). Оскільки патогенетичним підґрунтям мігренозних болів є дилатація певних краніальних артерій чи артеріовенозних анастомозів, а також нейрогенна екстравазація плазми в твердій мозковій оболонці, суматриптан успішно усуває такий біль (The Subcutaneous Sumatriptan Study Group, 1991).

Спочатку суматриптан призначали в широкому діапазоні доз: від 25 до 300 мг, однак невдовзі було встановлено, що за кривою

«доза – відповідь» високі дози мають зовсім незначні переваги; натомість дози 50 та 100 мг є найоптимальнішими (рис.).

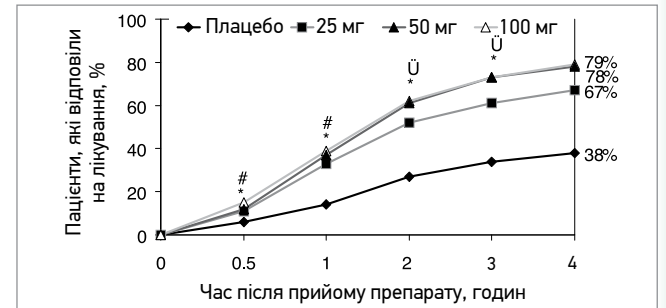


Рис. Ефективність різних доз суматриптану порівняно із плацебо в лікуванні гострих нападів мігрені (Danlof C. et al., 2001)

**Суматриптан – єдиний триптан, внесений до переліку життєво необхідних ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (<https://list.essentialmeds.org>); водночас це найкраще вивчений триптан, властивостям якого були присвячені декілька рандомізованих контрольованих досліджень та їхніх метааналізів.**

Порівняно із плацебо, ацетилсаліциловою кислотою (АСК), парацетамолом та іншими пероральними триптанами суматриптан демонструє кращу ефективність щодо найбільш значущих клінічних наслідків. Так, суматриптан у дозі 100 мг має достовірну перевагу над АСК у дозі 900 мг у комбінації з метоклопрамідом 10 мг: через 2 год головний біль було повністю усунуто в 26% учасників групи суматриптану та в 16% осіб із групи АСК. Зафіксовано також перевагу суматриптану над розчинною АСК у дозі 1000 мг. Окрім того, застосування суматриптану асоціювалося з меншою потребою в засобах порятунку порівняно із парацетамолом у дозі 1000 мг у комбінації з метоклопрамідом 10 мг. Відповідно до висновку авторів метааналізу, суматриптан є фармакоекономічно доцільним ефективним препаратом для лікування мігрені, який не потребує складного моніторингу та може призначатися як перша лінія фармакотерапії більшості пацієнтів із мігренью, в т. ч. вагітним і жінкам, які годують груддю (Nonino F. et al., 2020).

Оскільки більшість популяції пацієнтів із мігренью становлять жінки репродуктивного віку, можливість застосування під час вагітності та лактації або в жінок, котрі можуть завагітніти, є надзвичайно важливою перевагою суматриптану. Дані 16-річного реєстру жінок, які під час вагітності приймали суматриптан, наратриптан або комбінацію суматриптану/напроксену, свідчать, що суматриптан не має тератогенного ефекту та не зумовлює вад плода. Отримані авторами результати відповідають даним обсерваційних досліджень (Ephross S.A., Sinclair S.M., 2014).

Цікаво, що суматриптан став першим препаратом у своєму класі, випробуваним для мініпрофілактики. У відкритому дослідженні нетривалий курс перорального суматриптану в дозі 25 мг 3 р/добу, який розпочинався за 2-3 дні до початку головного болю та тривав протягом 5 днів, повністю запобігав розвитку болювого нападу в 52,4% випадків, а також знижував інтенсивність головного болю вдвічі й у >42% випадків пов'язаної з менструацією мігрені (Newman L.C. et al., 1998). Така інтермітувальна профілактика може значно покращити якість життя осіб із прогнозованим початком мігрені, зокрема в разі її зв'язку з менструальним циклом.

Отже, мігрень – поширене захворювання, яке різко погіршує якість життя, а також знижує працездатність, уражаючи переважно жінок репродуктивного віку. Типовий патерн мігренозних болів у більшості випадків дозволяє установити діагноз на первинній ланці, не призначаючи консультації вузького спеціаліста. Патогномічні ознаки чи специфічні лабораторні / інструментальні обстеження для діагностики мігрені відсутні, тому додаткові обстеження призначаються здебільшого для виключення інших, а також небезпечніших патологічних станів. Профілактика мігренозних нападів полягає у модифікації способу життя (формування стресостійкості за допомогою психотерапії та технік осмисленості (майндфулнес), дотримання режиму праці й відпочинку, належне харчування і питний режим, достатня тривалість сну), а для їхнього усунення в гострому періоді використовуються триптани (насамперед суматриптан). Суматриптан є добре вивченим у клінічних дослідженнях, а також має високу ефективність саме щодо мігренозних болів, оскільки його специфічний подвійний механізм дії – звуження краніальних артерій та пригнічення болювої імпульсації – дозволяє прицільно впливати на патогенетичне підґрунтя мігрені.

Амігрэн (фармацевтична компанія «Астрафарм», Україна) – вітчизняний препарат суматриптану, представлений у двох дозах: 50 та 100 мг. Амігрэн призначений для швидкого полегшення стану пацієнта при мігрень з ауру чи без неї. Клінічний ефект препарату спостерігається вже через 30 хв після його прийому. Амігрэн рекомендовано застосовувати якнайшвидше після початку нападу мігрені, хоча він однаково ефективний на всіх стадіях мігренозної атаки. Рекомендована доза для дорослих становить 50 мг, але в деяких випадках її можна збільшити до 100 мг. Якщо пацієнт відреагував на першу дозу, але симптоми виникли знову, протягом подальших 24 год можна застосувати другу дозу, але загальна добова доза не має перевищувати 300 мг.

Підготувала Лариса Стрільчук

Таблиця 1. Симптоми червоних прапорців

Симптоми червоних прапорців	Важливі альтернативні діагнози
Атипovа аура: рухова слабкість, двоїння в очах, односторонній зір, порушення рівноваги, знижений рівень свідомості	Порушення з боку стовбура мозку чи сітківки; рухові розлади
Головний біль, асоційований з гарячкою	Інфекційний процес (менингіт, енцефаліт, абсцес мозку)
Різкий початок головного болю	Субарахноїдальний крововилив, розшарування артерій, тромбоз венозного синусу мозку
Зміни особистості	Об'ємне утворення: добро- чи зловиякісна пухлина
Головний біль, який виникає при кашлі	Внутрішньочерепна гіпертензія
Ортостатичний головний біль	Спонтанне витікання спинномозкової рідини
Болючість скроневих ділянок	Гігантсклітинний артеріїт
Головний біль, асоційований з почервонінням очей і слезотечею, частково розширені зіниці	Гостра закритокутова глаукома

Таблиця 2. Патерни симптоматики основних хвороб, що проявляються головним болем

	Мігрень	Головний біль напруги	Кластерний головний біль	Головний біль унаслідок зловживання медикаментами
Аура	Так	Ні	Так	Ні
Тривалість головного болю	4-72 год	30 хв - 7 днів	15 хв - 3 год	Деякі години чи весь день
Частота головних болів	Мінлива. Мігрень вважається епізодичною, якщо напади тривають <15 днів/міс, і хронічною, якщо вони спостерігаються >15 днів	1-15 днів/міс	Зазвичай 1-8 р/день протягом 4-12 тиж, згодом зменшується. Може виникати в той самий час року, наприклад, навесні чи восени	Щодня, >15 днів/міс. Асоціюється зі зловживанням знеболювальних медикаментів протягом >3 міс
Односторонність болю	Односторонній	Двобічний	Односторонній	Односторонній або двобічний
Нудота ± блювання	Так	Ні	Так	Ні
Фото-/фонофобія	Так	Ні	Так	Ні
Виразеність болю	Помірний/сильний	Незначний/помірний	Сильний / дуже сильний	Незначний/помірний/сильний
Вплив щоденної активності	Щоденна активність може посилювати біль	Щоденна активність не посилює болю	Наявні неспокій, збудження	Щоденна активність не посилює болю

# Нові дані щодо механізму дії багатокomпонентного препарату Траумель порівняно з монокомпонентним диклофенаком у моделі гострого запалення: мережевий метааналіз

Гостре та хронічне запалення являють собою динамічні, багатфакторні процеси. Вони контролюються нелінійним зворотним зв'язком і прямими регуляторними петлями, які становлять безліч потенційних просторово-часових мішеней для терапевтичних втручань [1-3]. Для кращого розуміння нелінійних взаємозв'язків між різними типами імунних клітин, сигнальними та регуляторними молекулами, асоційованими з виникненням, перебігом і розв'язанням гострого запалення (ГЗ), ми розробили вичерпний «Атлас розв'язання запалення» – AP3 (<https://air.bio.informatik.uni-rostock.de>) як дослідницький інструмент для визначення та пріоритизації терапевтичних мішеней, аналізу впливу молекулярних порушень на ГЗ та його фенотипи, кращого розуміння механізмів дії лікарських засобів (ЛЗ) [4].

Згідно із сучасними науковими даними розв'язання ГЗ є активним процесом; цей факт дає змогу припустити, що його стимуляція може стати новим терапевтичним підходом. Хоча розроблення ЛЗ фокусується на моделі «одна молекула – одна мішень», клінічні докази демонструють обмежену ефективність монокомпонентної терапії [5, 6]. З іншого боку, застосування ЛЗ, що впливають на численні мішені, які беруть участь у різноманітних біохімічних шляхах, здатне подолати адаптивну резистентність [6-10]. ЛЗ, що містять кілька активних речовин (характерна особливість багатьох ЛЗ природного походження), можуть бути ефективнішими в лікуванні багатфакторних захворювань [11-13].

У цьому дослідженні ми використали раніше опубліковану транскриптомічну базу даних часових рядів у мишачої моделі загоєння шкірних ран *in vivo* [24-27]. Вихідний матеріал включав аналіз відповідей на лікування монокомпонентним ЛЗ диклофенаком і багатокomпонентним ЛЗ Траумель (Tr14) [27]. Диклофенак являє собою нестероїдний протизапальний препарат, що пригнічує синтез простагландинів (простагландин E2, простагландини, тромбоксани) шляхом інгібування циклооксигенази-1 і -2 [28, 29]. На відміну від диклофенаку Tr14 регулює кілька шляхів, асоційованих із розв'язанням ГЗ, у тому числі апоптозу, міграції лейкоцитів, ангиогенезу в моделях загоєння ран у мишей *in vivo* [24, 27]. Tr14 позитивно впливає на синтез спеціалізованих прозапальних ліпідних медіаторів (СДЛМ) у людських моноцитарних макрофагах, посилюючи еферозитоз і продукцію СДЛМ у зимозан-індукованій мишацій моделі [30]. Крім того, в попередніх подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях доведено, що Tr14 зменшує одну з ознак ГЗ – біль, який виникає після травми опорно-рухового апарату [25, 26, 31].

Це дослідження доповнює попередню роботу та використовує мережу молекулярних взаємодій AP3 із метою дослідження впливу диференційованої експресії на запальні шляхи й типи клітин. AP3 полегшує та покращує транскриптомічний аналіз шляхом (1) фільтрації генів, безпосередньо пов'язаних із запаленням; (2) інтуїтивно зрозумілої візуалізації просторово-часових відмінностей в ефективності лікування; (3) визначення напрямку та сили збагачених процесів; (4) генерування підмереж причинно-наслідкових взаємодій, які пов'язують диференційовану експресію генів (DEG) із запальними фенотипами. Ці переваги дають змогу докладніше зрозуміти механізми дії обох ЛЗ, ніж монокомпонентний аналіз. Використовуючи системний біологічний підхід з AP3, ми порівняли, як ці два принципово різні ЛЗ (багато- й монокомпонентний) по-різному модулюють молекулярні та клітинні профілі задля кращого розуміння механізму їхнього впливу на ГЗ та його розв'язання.

## Результати

### Tr14 і диклофенак мають різні часові профілі експресії генів, унікальних для сигнального шляху ГЗ

У загальнодоступній транскриптомічній базі даних часових рядів із моделі загоєння ран у мишей зафіксовано 6 значень, що випадали: 3 – в контрольній групі (ін'єкції фізіологічного розчину) (12, 72 та 96 год), 2 – в групі Tr14 (12

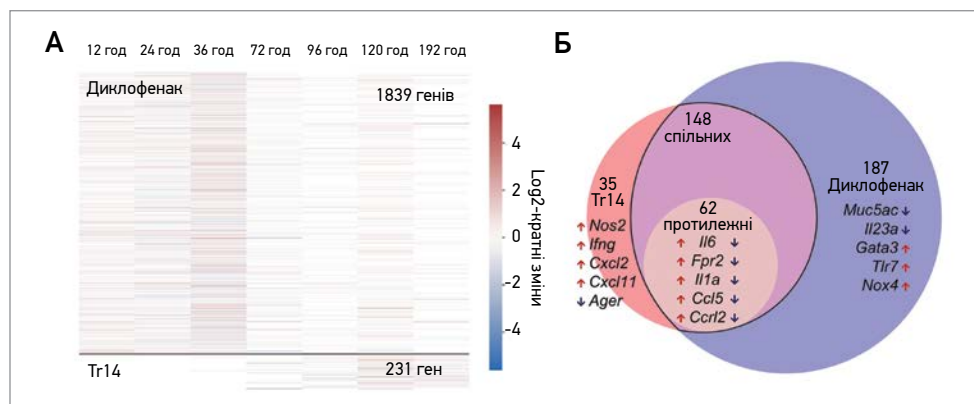


Рис. 1. Теплова мапа демонструє профіль експресії (Log2-кратні зміни) унікальних DEG при застосуванні Tr14 і диклофенаку порівняно з відповідним контролем у різні часові точки в ММВ AP3 (А); діаграма Венна демонструє унікальні DEG, які присутні в підмапах AP3 та беруть безпосередню участь у регуляції ГЗ та його фенотипів (Б)

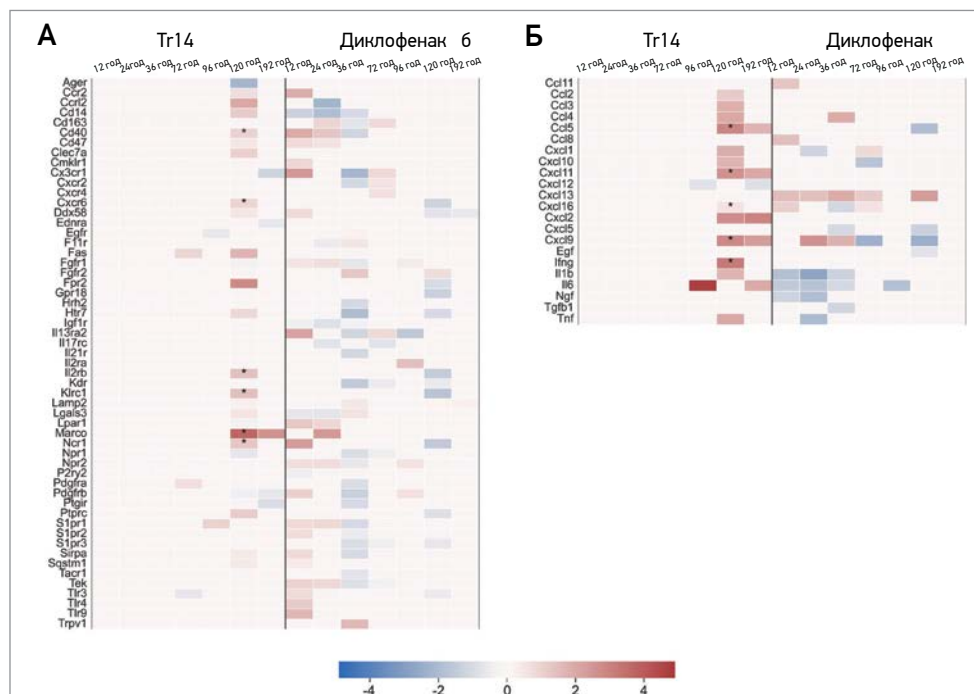


Рис. 2. Обрані гени рецепторів (А) та цитокінів (Б), асоційовані з різними типами імунних клітин, рівень диференційованої експресії яких був значно підвищений принаймні в одній часовій точці на тлі застосування Tr14, диклофенаку порівняно з відповідним контролем. Теплова карта демонструє, що в часову точку 120 год, коли під впливом Tr14 зростала експресія більшості генів, у групі диклофенаку вона суттєво знижувалася

і 120 год), 1 – у групі диклофенаку (96 год). Після видалення цих відхилень ми спостерігали збільшення кількості DEG у диференційованому аналізі досліджуваних груп порівняно з контролем. Відповідно до мапи міжмолекулярної взаємодії (ММВ) AP3 у групі диклофенаку виявлено 1839 унікальних DEG, асоційованих із регуляцією ГЗ та його фенотипів, у групі Tr14 – 231 DEG порівняно з плацебо-контролем у всіх проаналізованих часових точках (рис. 1А).

Більшість DEG ідентифіковані в ранніх часових точках (до 36 год) у групі диклофенаку, тоді як у групі Tr14 більшість DEG виявлено після 72 год. Ми додатково відфільтрували DEG, представлені тільки в субмапах AP3, які безпосередньо пов'язані з ініціацією ГЗ, його перебігом, розв'язанням, гомеостазом (рис. 1Б). Це дало змогу виявити 187 унікальних DEG у групі диклофенаку, які не експресувалися в жодній часовій точці в групі Tr14 порівняно з плацебо. Аналогічно виявлено 35 унікальних DEG у групі Tr14 у всіх проаналізованих часових точках. Для

порівняння: знайдено 148 спільних DEG під час застосування обох ЛЗ. Серед них 62 гени диференційовано експресувалися в протилежних напрямках (підвищення експресії в групі Tr14 із відповідним зниженням у групі диклофенаку порівняно з контролем, або навпаки).

### Tr14 і диклофенак демонструють протилежну експресію цитокінів і рецепторів за пізньої гострої запальної відповіді

Профілі експресії цитокінів і рецепторних білків, представлених у субмапах імунних типоспецифічних клітин в AP3, ідентифікували у двох досліджуваних групах і порівнювали з відповідним контролем (рис. 2). Переважна більшість цитокінів і рецепторів, пов'язаних з імунними клітинами, значно підвищувалися в часову точку 120 год у групі Tr14, але знижувалися в 36 та 120 год у тварин, які отримували диклофенак. Для порівняння: в 12 год регуляція більшості генів зростала під впливом

диклофенаку. Рисунок 2 демонструє відсутність взаємозв'язку між клітино-типо-специфічними генами та цитокінами / рецепторами DEG. Однак значна диференційована експресія стосується лише порівняння рівнів зчитування в одній і тій самій часовій точці та не означає біологічно значущої експресії.

Тому для ідентифікації генів із біологічно значущим рівнем експресії ми відібрали гени з високою вихідною середньою кількістю зчитувань у 120 год порівняно з усіма ранніми часовими точками (ці гени позначені на рисунку 2 зірочкою). Для цитокінів цими генами виявилися *Ccl5*, *Cxcl11*, *Cxcl16*, *Cxcl9* та *Ifng*, для рецепторів – *Cd40*, *Cxcr6*, *Il2rb*, *Klrc1*, *Marco* та *Ncr1*. За винятком *Ifng* усі значно індуковані цитокіни виявилися хемокінами, що додатково сприяло зростанню клітинної відповіді в 120 год на тлі застосування Tr14. Рисунок 2 демонструє значне зниження регуляції вищеперелічених генів у цю саму часову точку в групі диклофенаку.

### Tr14 і диклофенаку властиві різні механізми дії при запальних фенотипах

Із метою визначення відмінностей у механізмах дії при запальних фенотипах ми візуалізували прогнозовані фенотипові зміни в різні моменти часу. На рисунку 3 представлено обрані процеси/фенотипи з підвищеною (червоний) або зниженою (синій) регуляцією в кожній часовій точці протягом чотирьох фаз ГЗ, описаних в AP3, із використанням усіх або тільки унікальних DEG для кожного досліджуваного препарату.

### ГЗ та фенотипи згруповані в 4 фази (ініціація, перехід, розв'язання, гомеостаз). Кільця від внутрішньої до зовнішньої частини кола становлять часові точки: 12, 24, 36, 72, 96, 120 і 192 год

У ранніх часових точках відзначали пригнічення більшості процесів ГЗ у групі диклофенаку порівняно з мишами, які отримували Tr14. У часовій точці 120 год спостерігали пригнічення значної кількості процесів розв'язання ГЗ у групі диклофенаку, тоді як у групі Tr14 їх регуляція була підвищена; більшість із них була пов'язана з активацією імунних клітин. Лікування Tr14 сприяло обмеженим змінам експресії генів у 12 та 24 год, у 120 год ефект досягав свого піку, особливо в процесах/фенотипах, асоційованих із розв'язанням ГЗ. У мишей, які отримували диклофенак, відзначали зміни більшості обраних процесів/фенотипів ГЗ у ранніх часових точках порівняно з тваринами, які отримували плацебо. У групі диклофенаку спостерігали найбільшу кількість значно диференційовано регульованих фенотипів у 36 год. Зафіксовано лише незначні відмінності між прогнозованими фенотипами для обох наборів DEG; цей факт указує на те, що збагачення фенотипу відбувається переважно завдяки унікальним DEG. Наведені дані додатково підтверджують фундаментальну різницю в механізмах дії обох ЛЗ.

### Фенотипоспецифічні мережі демонструють диференційований вплив лікування на нейтрофіли та макрофаги

Щоби краще зрозуміти молекулярні взаємодії, які лежать в основі прогнозованих фенотипів, ми ідентифікували фенотипоспецифічні ключові

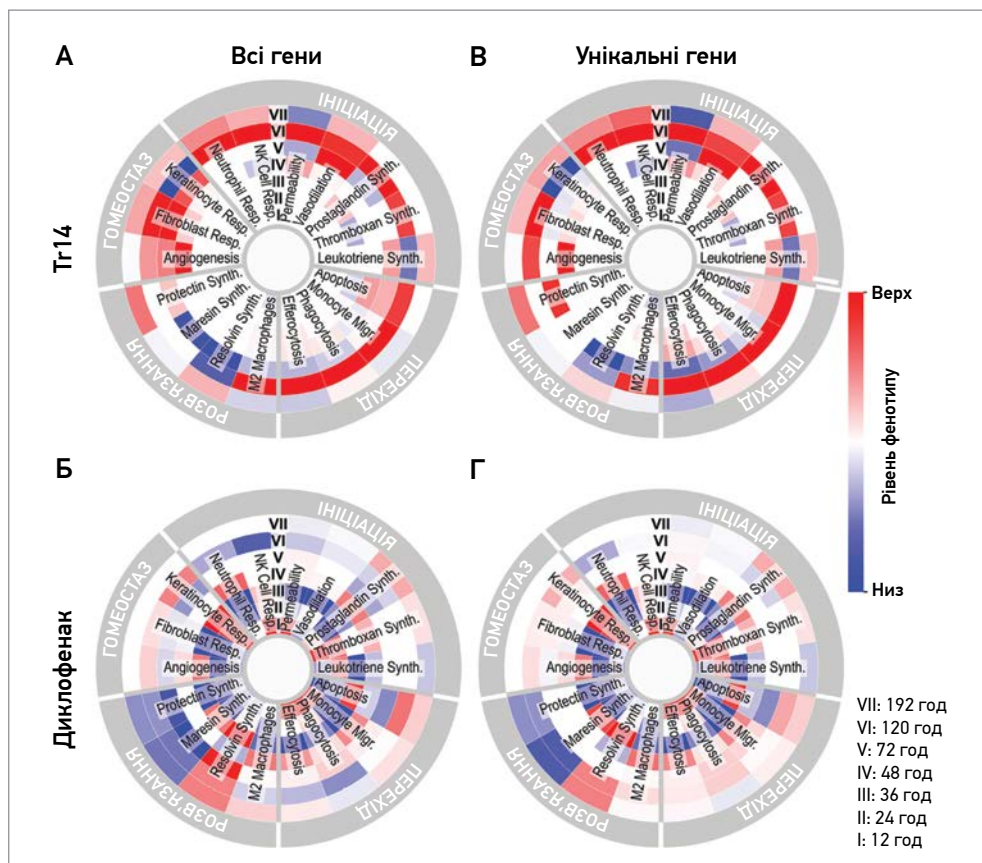


Рис. 3. Вплив Tr14 на обрані фази ГЗ та фенотипи порівняно з контролем (фізіологічний розчин) (А, Б); вплив диклофенаку на аналогічні показники порівняно з плацебо-контролем (Б, В); ГЗ та фенотипи нормалізувалися в діапазоні від +1 (підвищення регуляції; червоний колір) до -1 (зниження регуляції; синій колір) (А-Г)

регуляторні мережі (КРМ) із ММВ АРЗ. Під час визначення КРМ для кожного фенотипу чотири процеси продемонстрували суттєву різницю між двома ЛЗ: апоптичний процес, нетоз, кліренс апоптичних клітин (ефероцитоз), М2-фенотип і поведінка. Тимчасом як ми спостерігали зниження регуляції генів, що індукують нетоз (*Padi4*) під впливом Tr14 у 96 год, Tr14 підвищував регуляцію генів, пов'язаних з апоптозом (*Casp1*, *Casp3*, *Casp7* і *Casp8*) та рецепторів, що індукують апоптоз (*Fpr2*) у 120 год. У ту саму

часову точку Tr14 сприяв загальному підвищенню регуляції маркерних генів нейтрофілів (*Ilgam*, *Ncf1*, *Ncf2*). Зафіксовано значне посилення регуляції багатьох споріднених генів-рецепторів у 120 год у групі Tr14, включаючи субодиночку *Il2rg* рецептора інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), субодиночку *Il10ra* рецептора ІЛ-10 і субодиночку *Il13ra1* рецептора ІЛ-13. Активація ефероцитозу під впливом Tr14 асоційована з активацією його цитокінового профілю, значним підвищенням регуляції фагоцитарних маркерів. З іншого боку,

диклофенак знижував регуляцію *Il2rg* та *Il10ra* у 120 год і субодиночку *Il13ra1* рецепторів ІЛ-4 та ІЛ-13 у 36 год. У 120 год диклофенак додатково знижував регуляцію *Fpr2* та підвищував регуляцію *Padi4*. Ці дані вказують на те, що вісь «нейтрофіли – макрофаги» є ключовою частиною відмінностей механізмів дії Tr14 і диклофенаку.

### Обговорення

Ми з'ясували, що Tr14 індукує протилежні транскрипційні зміни порівняно з диклофенаком, особливо в 120 год. І навпаки: деякі процеси, індуковані Tr14 у 120 год, також активуються диклофенаком, але в 36 год. Одним із пояснень може бути те, що ранній інгібувальний вплив диклофенаку на ГЗ забезпечує зміщення часової активації деяких процесів, тоді як інші залишаються заблокованими. Наші спостереження свідчать, що Tr14 посилює пізню фізіологічну імунну відповідь, яка на більш ранній стадії пригнічується впливом протизапального ЛЗ диклофенаку. Різниця у фенотипових впливах цих двох ЛЗ може бути зумовлена їхньою принципово різною фармакодинамічною природою. Диклофенак, як нестероїдний протизапальний засіб, чинить прямий потужний інгібувальний вплив на ферменти циклооксигенази (PTGS1, PTGS2), що призводить до помітних змін у низхідній передачі сигналів і метаболічних каскадів, пов'язаних із біосинтезом (СДЛМ) [27, 63, 64]. Після введення ЛЗ початковий вплив на ранню транскрипцію генів триває протягом тривалого часу. Для порівняння: багатокомпонентний препарат Tr14 спочатку чинить менший вплив; імовірно, він модулює біосинтез СДЛМ або їхні ефекти завдяки багатоцільовим механізмам. Отже, ранній вплив Tr14 на ліпідний медіаторний шлях та окремі мішені може не виявлятися на транскрипційному рівні, особливо в об'ємних зразках тканин.

Може здатися парадоксальним, що Tr14 позиціонується як протизапальний засіб, який сприяє розв'язанню запалення, навіть незважаючи на те, що він збільшує експресію генів багатьох прозапальних генів, на відміну від їх пригнічення диклофенаком. Однак існують докази,

які підтверджують, що прозапальний фенотип на ранніх стадіях ГЗ є необхідною умовою для сприяння розв'язанню запалення та відновлення тканинного гомеостазу [65].

### Висновки

Ми досліджували гіпотезу, чи зможе імуномодулювальний препарат, який одночасно впливає на декілька мішеней (Tr14), продемонструвати більший потенціал у нівелюванні ГЗ із меншою кількістю побічних ефектів, аніж звичайний протизапальний препарат, розроблений як невелика молекула (диклофенак). Використавши раніше опублікований нами АРЗ, ми вивчили зміни експресії генів, пов'язаних із запальними процесами та клітинними профілями. Своєчасний і ефективний перехід від прозапальної фази у фазу розв'язання ГЗ, включаючи синтез медіаторів, що сприяють розсмоктуванню та формуванню М2-фенотипу, залежить від певних клітинних і молекулярних механізмів, які відбуваються на ранніх стадіях [73]. Tr14, на відміну від диклофенаку, не пригнічує експресію прозапальних генів на ранніх стадіях ГЗ, але підтримує експресію генів на пізніх стадіях; це свідчить про те, що він відповідає основним критеріям препаратів, які сприяють нівелюванню запалення. Порівнюючи ці два ЛЗ, ми виявили протилежні відповіді та часові відмінності, які свідчать про суттєві відмінності фармакодинаміки багатоцільових і моноцільових препаратів у розв'язанні запалення. Наші результати дають нове розуміння молекулярного та клітинного способів дії обох ЛЗ у разі ГЗ.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури доступний в оригінальній публікації.

Hoch M., Smita S., Cesnulevicius K. et al. Network analyses reveal new insights into the effect of multicomponent Tr14 compared to single-component diclofenac in an acute inflammation model. 2023. doi: 10.1186/s12950-023-00335-0.

Переклада з англ. **Тетяна Можина**

## ДАЙДЖЕСТ

# НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

## Як аналіз сечі допоможе зрозуміти причину відторгнення трансплантата

Трансплантація нирки є найпоширенішою формою пересадки органів, що проводиться після органної недостатності внаслідок цукрового діабету, інфекцій, травм та інших чинників.

За даними Об'єднаної мережі обміну органами (UNOS), у 2022 році хірурги виконали 25 498 трансплантацій нирок у США. При цьому доступні інструменти для ефективного лікування відторгнення – кортикостероїди та антилімфоцитарні глобуліни – понад 60 років залишаються в основній масі незмінними. Однак докази, накопичені протягом багатьох років, свідчать про те, що ці методи лікування неадекватно або не повністю профілактують відторгнення.

У новому дослідженні, опублікованому в Journal of Clinical Investigation, використовували технології одноклітинного геномного аналізу для ретельного порівняння зразків біопсії, отриманих із трансплантованих нирок пацієнтів, які зіткнулися з гострим клітинним відторгненням. Поряд із цим порівнювали відторгнення, корі виникають на фоні прийому традиційного імуносупресивного засобу (такролімусу) та двох нових альтернативних препаратів (белатасепт і іскалімаб). Команда дослідників змогла відстежити, як експресія генів змінювалася в тих популяціях клітин, котрі є причиною відторгнення. Автори назвали ці клітини алоспецифічними CD8 розширеними Т-клітинними клонами (CD8 EXP).

За підсумками зроблено три ключові висновки. По-перше, навіть коли гостре відторгнення було зупинено, дослідження показало, що лікування часто недостатньо ретельне, щоб усунути всі Т-клітини, які клонувалися й атакували трансплантат. У деяких випадках ворожі клітини зберігалися протягом місяців після терапії. По-друге, з-поміж потенційних тисяч команд знайшла приблизно 20 клонотипів CD8 EXP, які самовідтворювалися, щоб атакувати трансплантований орган. По-третє, ті самі типи Т-клітин, що спричиняють відторгнення, також можна виявити у зразках сечі.

Це відкриття вказує на те, що простий аналіз сечі може стати альтернативою більш інвазивному методу – біопсії трансплантованої нирки – і в такий спосіб забезпечити пацієнтам можливість простішого та безпечнішого контролю ефективності лікування відторгнення. Критичною проблемою для досягнення практичного клінічного аналізу сечі буде створення процесу, який може дати результати тесту за 48 год. У довгостроковій перспективі переваги можуть вийти за рамки збільшення приживання донорських нирок. Наприклад, пошук

альтернатив такролімусу міг би допомогти людям із пересадженою печінкою й іншими органами уникнути ускладнень із боку нирок.

Джерело: <https://medicalxpress.com/news/2023-06-reveals-insights-transplant-drug.html>

## Уроки, здобуті після першої пересадки генетично модифікованого серця свині людині

У журналі The Lancet проведено найширший на сьогодні аналіз того, що призвело до можливої серцевої недостатності під час першої у світі успішної трансплантації генетично модифікованого серця свині людині. Ця революційне втручання було проведено лікарями-науковцями Школи медицини Університету Меріленду (UMSOM) у січні 2022 року та стала важливою віхою для медичної науки.

Пацієнт, 57-річний Девід Беннетт, проходив лікування в медичному центрі Меріленду. Після проведеної трансплантації протягом майже 7 тиж у хворого була задовільна серцева функція без видимих ознак гострого відторгнення трансплантата. Раптова серцева недостатність призвела до смерті пацієнта через 2 міс після трансплантації.

Після успішної пересадки трансплантат добре функціонував, згідно з даними ехокардіографії, і забезпечував функції серцево-судинної й інших органів і систем до 47-го дня після операції, коли виникла діастолічна серцева недостатність. На 50-й день після трансплантації ендоміокардіальна біопсія виявила пошкоджені капіляри з інтерстиційним набряком, екстравазацією еритроцитів і рідкісною тромботичною мікроангіопатією. У результаті встановили, що пацієнт, найімовірніше, був вразливим до відторгнення органа за рахунок антитіл, вироблених імунною системою. Дослідники знайшли непрямі докази опосередкованого антитілом відторгнення на основі імуногістохімічного аналізу й аналізу одноклітинної РНК. Використання внутрішньовенного імуноглобуліну (IVIg), препарату, який містить антитіла, також могло сприяти пошкодженню клітин серцевого м'яза. Пацієнту вводили IVIg двічі протягом другого місяця після трансплантації, щоб запобігти інфекції, що, ймовірно, також зумовлює імунну відповідь. Окрім цього, в дослідженні вивчалася можлива наявність латентного вірусу – свинячого цитомегаловірусу (PCMV) – в серці, який також міг стати причиною дисфункції трансплантата. Активація вірусу могла відбутися після того, як режим протизапального лікування пацієнта був скорочений для вирішення інших проблем зі здоров'ям. Це могло ініціювати запальну реакцію, що спричиняє пошкодження клітин.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00775-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00775-4/fulltext)





# 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!





К.В. Юрко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб,  
В.В. Кучеряченко, д.м.н., доцент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії,  
Г.О. Соломенник, к.м.н., доцент кафедри інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет



К.В. Юрко

# Вплив пробіотика Лактіале® Жерміна Форте на клініко-лабораторні показники та стан кишкової мікрофлори в хворих на гострі кишкові інфекції

Кишкові інфекційні захворювання – актуальна проблема інфекційної патології. З початком повномасштабної війни ризику виникнення таких хвороб значно зросли, а влітку прогнозується збільшення кількості випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ). Зростанню загрози виникнення ГКІ сприяють обмежений доступ до чистої питної води та засобів гігієни, перебування в місцях скупчення людей, висока температура довкілля, зменшення терміну придатності продуктів тощо, внаслідок чого збудники кишкових інфекцій значно швидше й легше поширюються в навколишньому середовищі.

Шигельоз і сальмонельоз займають серед цієї групи хвороб чільне місце. Їхня частка в структурі розшифрованих діарей становить  $\approx 75\%$ . Зміна епідеміологічних умов у країні, погіршення здоров'я населення загалом, безперечно, впливають на перебіг інфекційного процесу [1].

Відомо, що ГКІ супроводжуються дисбіотичними розладами кишкової мікрофлори різної вираженості залежно від ступеня тяжкості хвороби [2]. Фізіологічне значення мікрофлори товстої кишки складно переоцінити. Це важлива система захисту, яка забезпечує стійкість до колонізації слизових оболонок травного тракту патогенними й умовно-патогенними бактеріями. Нормальна мікрофлора виконує багато важливих функцій: імуностимулювальну, антагоністичну, травну, дезінтоксикаційну тощо. Мікрофлора, змінена в якісному та кількісному складі, не здатна виконувати притаманні їй функції.

Доведено, що використання антибіотиків значно поглиблює дисбіотичні розлади в кишечнику, що виникають у хворих на ГКІ. Незважаючи на високу клінічну ефективність антибактеріальних препаратів у хворих на інвазивні ГКІ із середньотяжким і тяжким перебігом хвороби, вони поглиблюють дисбіотичні порушення кишкової нормофлори. Антибіотики чинять значний руйнівний вплив на нормальну мікрофлору, що відіграє важливу роль у патогенезі ГКІ та сприяє формуванню затяжного перебігу інфекційного процесу, хронічних форм захворювання, тривалого бактеріоносійства [3].

Ще одним актуальним питанням антибактеріальної терапії хворих на ГКІ є

постійне зростання резистентності збудників до антибактеріальних препаратів. Результати досліджень, які проводилися в Україні впродовж останніх 20 років, довели, що культури збудників ГКІ, зокрема шигели та сальмонели, котрі циркулюють на певній території, швидко стають резистентними до найпоширенішої етіотропної терапії [4, 5]. Через це антибактеріальні засоби, які застосовувалися раніше, виявляються малоефективними. Отже, традиційна терапія ГКІ здебільшого є недостатньо ефективною. Саме тому виникає необхідність оптимізації комплексного лікування ГКІ з урахуванням стану мікрофлори товстої кишки. Важливе значення мають розробка та впровадження в клінічну практику препаратів, які не чинять негативного впливу на нормальну кишкову мікрофлору, а навпаки, сприяють її відновленню. Саме тому вивчення впливу різних схем терапії ГКІ на стан мікрофлори товстої кишки обґрунтовують актуальність проведених досліджень.

*Bacillus clausii* – паличкоподібна грам-позитивна рухлива бактерія, що утворює спори; на сьогодні є однією з найбезпечніших і найвивченіших пробіотичних представників [6].

*B. clausii* може пригнічувати зростання патогенних мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) за допомогою різних механізмів: колонізації вільних екологічних ніш, які стають недоступними для зростання інших мікроорганізмів; конкуренції за адгезію до епітеліальних клітин, що особливо важливо для спор в ініціальній або проміжній фазі зростання; синтезу антибіотиків

і ферментів, які секретуються в просвіт кишечника, в т. ч. пептидних антибіотиків, активних переважно щодо грампозитивних бактерій, та ферментів, що виявляють літичну активність проти *Pseudomonas aeruginosa*. Дослідниками встановлено, що *B. clausii* мають протимікробні та імуномодуляторні властивості [7]. Вивільнення антибактеріальних речовин, активних щодо грампозитивних бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* і *Clostridium difficile*, відбувається під час фази стаціонарного росту та продовжується при спорутворенні [8].

Доведено, що штам UBBC-07 має значні антимікробні властивості завдяки виробленню речовин, які пригнічують ріст інших мікроорганізмів. Продуктування глікозилгідролази (ферменту, який розщеплює глікопротеїни та є важливим компонентом лізоциму) також дає змогу *B. clausii* стримувати ріст потенційно патогенних бактерій [9].

Вивчення імуносупресивних властивостей штамів *B. clausii* проводилося в умовах *in vitro* в культурі клітин мишей швейцарської лінії та лінії C57 Bl/6j. Учені довели, що штами *B. clausii*, перебуваючи у вегетативній формі, здатні індукувати активність NOS, збільшувати синтез інтерферону- $\gamma$  та проліферацію CD4+ Т-клітин [10].

Вплив *B. clausii* на поширеність та вираженість антибіотикоасоційованих побічних дій при проведенні антихелікобактерної терапії вивчався під час проведення рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження. За результатами випробування терапії з використанням пробіотика, який містить

*B. clausii*, знижувала частоту виникнення найпоширеніших побічних дій (нудоти, діареї, епігастрального болю), спричинених прийомом антибактеріальних препаратів за проведення ерадикації *Helicobacter pylori*, порівняно із плацебо [11].

Ефективність терапії гострої діареї за допомогою *B. clausii* в педіатричній практиці вивчалася в багатоцентровому дослідженні в Індії [6]. Дітей, які страждали на гостру діарею, розподілили на дві групи: першу склали діти, котрі отримували пероральну регідраційну терапію, цинк і *B. clausii*; до складу другої увійшли хворі, що приймали лише пероральну регідраційну терапію та цинк. Доведено, що *B. clausii* скорочує тривалість і частоту діареї, тривалість стаціонарного лікування, зменшуючи вартість лікування та соціальні витрати [12].

Клінічне дослідження, під час якого аналізували ефективність *B. clausii* в профілактиці антибіотикоасоційованої діареї у філіппінських немовлят і дітей молодшого віку, довело зниження поширеності діареї у групі пацієнтів, котрі приймали *B. clausii* [13].

З огляду на значну руйнівну дію антибіотиків на нормальну мікрофлору, що зумовлює порушення мікробіоценозу товстої кишки, важливим є впровадження методів лікування, які мінімізують побічну дію антибактеріальних препаратів на кишкову мікрофлору та сприяють її відновленню. Значна перевага *B. clausii* – стійкість до антибіотиків у поєднанні з доведеною нездатністю передавати цю стійкість іншим бактеріям. Така властивість надає змогу застосовувати цей пробіотик одночасно з антибіотиками. Вегетативні клітини

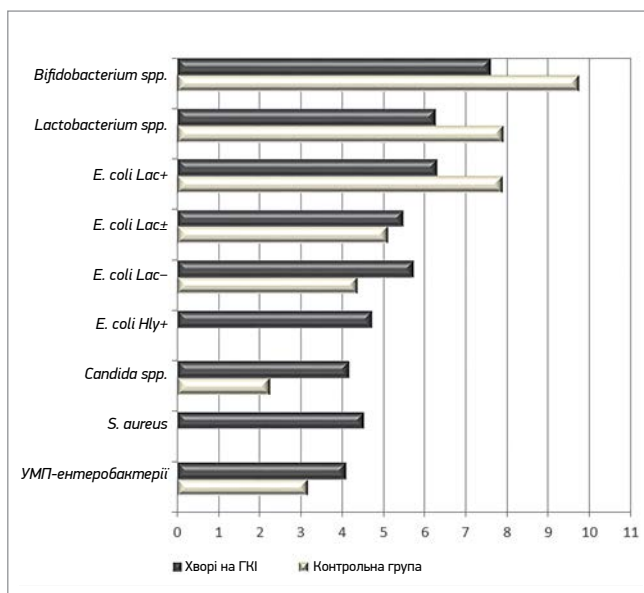


Рис. 1. Стан мікробіоценозу кишечника в хворих на ГКІ порівняно зі здоровими особами, Іq КУО/г

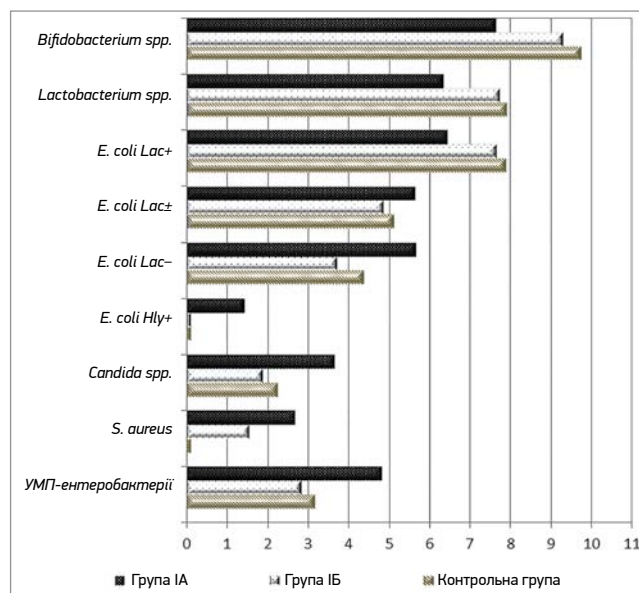


Рис. 2. Стан мікробіоценозу кишечника в хворих на ГКІ легкого ступеня тяжкості після проведеної терапії, Іq КУО/г

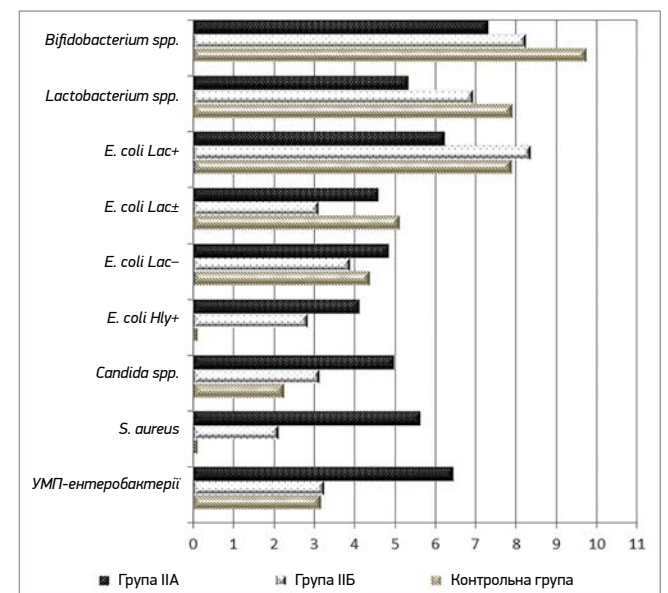


Рис. 3. Стан мікробіоценозу кишечника в хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості після проведеної терапії, Іq КУО/г

*B. clausii* є стійкими до широко застосовуваних антибіотиків, зокрема до пеніцилінів, цефалоспоринов, макролідів, кліндаміцину, лінкоміцину, хлорамфеніколу, метронідазолу тощо. Проведений повногеномний аналіз штаму *B. clausii* показав, що гени резистентності до антибіотиків знаходяться в хромосомній ДНК, а це унеможливає її передачу іншим видам мікроорганізмів [14].

Отже, проведені клінічні дослідження свідчать про ефективність і безпеку використання *B. clausii* в пацієнтів із різними шлунково-кишковими розладами. *B. clausii* – це ефективний пробіотик, який є препаратом вибору для лікування діареї, профілактики антибіотикоасоційованої діареї та побічних дій, асоційованих із проведенням антихелікобактерної терапії.

Цей пробіотик має додаткову перевагу: здатність *B. clausii* утворювати спори робить його досить стійким і стабільним пробіотиком, який може зберігатися за кімнатної температури. Саме тому ми обрали дієтичну добавку Лактіале® Жерміна Форте для удосконалення лікування хворих на ГКІ.

**Мета роботи:** оцінка впливу вживання Лактіале® Жерміна Форте на клінічний перебіг хвороби і стан кишкової мікрофлори в пацієнтів із ГКІ.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили протягом 2022-2023 років у клініці кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, розташованої на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні (м. Харків).

У роботі представлено результати клініко-бактеріологічних спостережень за 124 (100%) хворими на ГКІ віком від 17 до 60 років, з яких чоловіків було 60 (48,39%), жінок – 64 (51,61%). За етіологічною структурою ГКІ хворі розподілялися так: у 70 (56,45%) пацієнтів захворювання було спричинено *S. enteritidis* групи D, у 29 (23,39%) – *S. sonnei*, у 25 (20,16%) – *S. flexneri*.

Під час виконання роботи проводилося комплексне клінічне обстеження хворих, з'ясувалися анамнез захворювання, дані епідеміологічного анамнезу, анамнез життя, зокрема супутні захворювання, раніше перенесені кишкові інфекції. У всіх хворих вивчали скарги, особливу увагу приділяли симптомокомплексам, що характеризують ураження ШКТ, інтоксикацію, температурну реакцію. Досліджувалися наявність, характеристика та локалізація болю в животі, характер випорожнень, наявність домішок, їхній характер і тривалість діареї.

Залежно від ступеня тяжкості хвороби та призначеної терапії пацієнтів було розподілено на чотири репрезентативні за статтю, віком, етіологією та клінічною формою захворювання групи. До групи ІА увійшли 30 (24,19%) хворих із легким перебігом хвороби, які отримували стандартну патогенетичну терапію, до групи ІБ – 32 (25,81%) пацієнти, котрим додатково призначали пробіотик на основі *B. clausii* (Лактіале® Жерміна Форте) по 1 флакону 2 р/добу протягом 10 діб. До групи ІІА увійшли 30 (24,19%) хворих із середньотяжким перебігом хвороби, що отримували етіотропну та патогенетичну терапію, до групи ІІБ – 32 (25,81%) хворих, яким додатково призначали пробіотик на основі *B. clausii* (Лактіале® Жерміна Форте) по 1 флакону 2 р/добу протягом 10 діб. Контрольну групу склали 35 здорових донорів. Групи були зіставними за статтю, віком і клінічною формою захворювання.

Контроль ефективності терапії здійснювався на підставі динаміки клінічних даних, стану кишкової мікрофлори. Обстеження проводили до та після проведеної терапії.

**Таблиця 1. Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ГКІ легкого ступеня тяжкості залежно від проведеної терапії, діб (M±m)**

Симптом	Групи хворих	
	ІА (n=30)	ІБ (n=32)
Загальна слабкість	5,9±0,3	4,5±0,2***
Головний біль	2,7±0,2	2,0±0,5
Гарячка	3,4±0,3	2,1±0,2***
Озноб	2,7±0,3	1,8±0,5
Нудота	2,8±0,2	1,7±0,1***
Блювання	2,3±0,1	1,2±0,2***
Втрата апетиту	4,2±0,5	3,5±0,3
Діарея	4,9±0,3	3,8±0,2***
Біль у животі	4,4±0,2	3,2±0,4**
Спазм товстої кишки	3,8±0,3	2,2±0,1***
Тенезми	3,0±0,2	2,3±0,4
Нашарування на язичі	4,2±0,2	3,3±0,3*
Сухість язика	2,2±0,4	1,8±0,2

Примітки: \* – p<0,05; \*\* – p<0,02; \*\*\* – p<0,01.

### Результати

Клінічна картина ГКІ характеризувалася двома основними синдромами: синдромом загальної інтоксикації (гарячка, загальне нездужання, слабкість, біль голови) та синдромом ураження травної системи (нудота, блювання, втрата апетиту, гіркота в роті, біль у животі, діарея, в деяких випадках спостерігалися домішки крові та слизу у випорожненнях, спазм сигмоподібної кишки).

Під час проведення аналізу отриманих даних установлено, що позитивна клінічна динаміка в більшості хворих, які вживали Лактіале® Жерміна Форте, спостерігалася вже із 2-3-ї доби від початку терапії.

Зменшення тривалості та кратності діареї, регресія інших розладів із боку ШКТ, нормалізація показників кишкової мікрофлори досягаються за рахунок того, що пробіотик відновлює стан мікрофлори товстої кишки шляхом антагоністичної дії на патогенні й умовно-патогенні бактерії, а також сприяє підвищенню колонізаційної переваги анаеробної флори в біоценозі кишечника.

Вживання дієтичної добавки Лактіале® Жерміна Форте сприяло скороченню тривалості загальної слабкості (p<0,01), гарячки (p<0,05), діареї (p<0,01), болю в животі (p<0,02), спазму товстої кишки (p<0,01), тенезмів (p<0,001), змін із боку язика (p<0,05), а також хвороби загалом як за легкого, так і за середньотяжкого перебігу ГКІ (табл. 1, 2). При обстеженні хворих на ГКІ особлива увага приділялася вивченню особливостей мікрофлори, яка колонізує кишечник хворих у динаміці захворювання (в гострому періоді захворювання під час надходження до стаціонару та на 10-й день терапії).

Аналіз мікробіологічних показників у гострому періоді ГКІ надав змогу визначити, що в усіх пацієнтів захворювання супроводжувалося порушенням якісного та кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників мікрофлори кишечника. Майже в усіх хворих на ГКІ в гострому періоді порівняно з показниками осіб контрольної групи спостерігалися значні кількісні зміни анаеробної флори, які характеризувалися зниженням вмісту біфідо- та лактобактерій (рис. 1).

Порушення аеробної мікрофлори кишечника виявилися різноманітними, що було пов'язано зі змінами вмісту ешерихій, зростанням рівня різних умовно-патогенних мікроорганізмів родів *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus* і *Klebsiella*. Відбувалося зменшення кількості ешерихій із нормальною ферментативною активністю (*E. coli Lac+*) і зростання частки лактозонегативних ешерихій (*E. coli Lac-*), умовно-патогенної флори, зокрема грибів роду *Candida*. Крім того, від хворих були ізольовані гноєрідні коки та гемолітичні варіанти кишкової палички (*E. coli Hly+*).

**Таблиця 2. Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості залежно від проведеної терапії, діб (M±m)**

Симптом	Групи хворих	
	ІІА (n=31)	ІІБ (n=32)
Загальна слабкість	6,7±0,3	5,3±0,4**
Головний біль	3,1±0,2	2,2±0,1**
Гарячка	3,6±0,3	2,8±0,2*
Озноб	3,2±0,4	2,7±0,3
Нудота	3,9±0,2	3,0±0,6
Блювання	3,2±0,5	2,3±0,5
Втрата апетиту	6,1±0,4	5,3±0,2
Діарея	6,9±0,4	4,8±0,3**
Біль у животі	5,7±0,2	4,2±0,3**
Спазм товстої кишки	4,3±0,3	2,6±0,1***
Тенезми	3,8±0,1	2,7±0,2***
Нашарування на язичі	6,2±0,2	4,7±0,3**
Сухість язика	3,7±0,4	2,8±0,2*

Примітки: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

Аналіз стану мікрофлори товстої кишки в хворих, які вживали Лактіале® Жерміна Форте, довів, що ця дієтична добавка сприяла відновленню кишкової мікрофлори незалежно від ступеня тяжкості хвороби (рис. 2, 3). На тлі вживання пробіотика, що містить спори *B. clausii* UBVC-07, спостерігали підвищення вмісту біфідо- та лактобактерій (p<0,01), пригнічення росту

золотистого стафілокока (p<0,001), грибів роду *Candida* (p<0,01), зменшення кишкової палички зі зниженою ферментативною активністю (p<0,01), ентерококів (p<0,001), зменшення кишкової палички з гемолітичною активністю (p<0,01).

Отже, після лікування вміст біфідобактерій (p<0,02), лактобактерій (p<0,01), лактозопозитивної кишкової палички (p<0,01) був достовірно вищим, а ешерихій зі зниженою ферментативною активністю (p<0,01), гемолітичної ешерихій (p<0,01), грибів роду *Candida* (p<0,001), золотистого стафілококу (p<0,05), умовно-патогенних ентеробактерій (p<0,001) – достовірно нижчим, ніж у групах порівняння.

За результатами наших досліджень, у хворих на інвазивні ГКІ із середньотяжким перебігом хвороби встановлено дисбіотичні порушення якісного складу та популяційного рівня основних представників кишкової нормофлори. Саме тому до комплексного лікування ГКІ необхідно включити засоби, які сприятимуть відновленню стану кишкової мікрофлори. Встановлено високу клінічну ефективність, відновлювальний вплив на стан кишкової мікрофлори пробіотика Лактіале® Жерміна Форте за легкого ступеня тяжкості ГКІ та в комплексній терапії хворих із середньотяжким перебігом хвороби.

### Висновки

Отже, запропонований спосіб корекції дисбіотичних порушень у хворих із ГКІ, що передбачає застосування в комплексній терапії пацієнтів пробіотичного засобу, який містить спори *B. clausii* UBVC-07, сприяв швидкій регресії клінічних проявів, нормалізації або наближенню до нормалізації стану кишкової мікрофлори порівняно зі стандартною етіотропною та патогенетичною терапією. Він може скорочувати термін перебування хворих у стаціонарі, є зручним у застосуванні, ефективним, безпечним і доступним з точки зору економічної привабливості.

Список літератури знаходиться в редакції.



# ЛАКТІАЛЕ®

ЖЕРМІНА

# ЛАКТІАЛЕ®

ЖЕРМІНА ФОРТЕ

Пробіотик для підтримки нормального балансу шлунково-кишкової мікрофлори\*

Може бути рекомендовано при:\*

**Кишкових інфекцій**

**Інтоксикація**

**Порушенні травлення**

**Незбалансованій дієті та прийомі антибіотиків**

**Полегшує перебіг діареї, біль у животі, зменшує газоутворення**

\*гідно з інструкцією з використання Лактіале Жерміна та Лактіале Жерміна Форте. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Жерміна» та «Лактіале® Жерміна Форте» вмісту українським законодавством у галузі харчових продуктів від «24» вересня 2021 р. Виробник – Юнік Біотек Лтд., П'яте № 2, Фазан-І, М.П. Парк, Котур Вілдж, Шамролет Маєдал, Мехал Мелхай'єрі Дистрик, Хидербад – 500 101 Телангана, Індія. Дієтична добавка. РІФ № 02, Дієтична добавка. М.П. Парк, Котур Вілдж, Шамролет Маєдал, Мехал Мелхай'єрі Дистрик, Хидербад – 500 101 Телангана, Індія. Ім'я: Паладі Фарма С.п.А., Італія/Рядів Ріалті С.р.А., Італія, для АТ «Фармак», Україна. Найменування та місцезнаходження операторів ринку (позначення претензій від споживачів): АТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Кіровоградська, 63. Тел. +38 (044) 239 19 40. www.farmak.ua УКРІПРОМО/04/2023/ДД/ЛАК\_Ж/ЛАК\_ЖФД/М/002

# 100 років «Ново Нордіск»: прорив у лікуванні цукрового діабету й ожиріння



# 20

червня 2023 р. світова медична компанія «Ново Нордіск» провела щорічний міжнародний онлайн-пресбрифінг. Подія присвячена 100-й річниці з дня створення компанії, а також планам і викликам на наступні 100 років.

За даними компанії «Ново Нордіск», нині 1 із 10 людей у світі хворіють на цукровий діабет. А до 2045 р. цей діагноз матимуть 783 млн пацієнтів. До того ж третина хворих на діабет мають також серцево-судинні захворювання.

Novo Nordisk є постачальником майже 50% інсуліну в усьому світі. 34,6 млн людей у 168 країнах використовують препарати, які виробляє компанія для лікування діабету.



*«100 років тому ми взяли на себе зобов'язання впроваджувати зміни в лікуванні цукрового діабету. Наукові відкриття для подолання цієї хвороби також привели нас до впровадження змін у лікуванні ожиріння. Мета нашої компанії в наступні 100 років – перемогти серйозні хронічні захворювання. Тому ми завжди намагаємося пам'ятати про те, що важливо для наших пацієнтів», – наголосив під час пресбрифінгу Ларс Фруергаард Йоргенсен, CEO та президент «Ново Нордіск А/Т», Данія.*

Виконавчий віцепрезидент із питань розвитку Мартін Ланге розповів про інноваційні препарати, над розробленням і розвитком яких наразі працює Novo Nordisk. Серед них – перший у світі базальний інсулін, що вводиться раз на тиждень і демонструє вищу ефективність порівняно з щоденними базальними інсулінами.

*«Нині ми перебуваємо на етапі подання нормативних документів у Європі, США, Канаді, Китаї та Бразилії. Якщо наша розробка*

Презентація компанії Novo Nordisk

## Novo Nordisk

Novo Nordisk — провідна глобальна медична компанія, заснована в 1923 році зі штаб-квартирою в Данії.

Наша мета – впроваджувати зміни, щоб перемогти серйозні хронічні захворювання, як-от ожиріння, рідкісні захворювання крові та ендокринної системи.

Ми робимо це, завдяки науковим відкриттям, розширюючи доступ до наших ліків і працюючи над тим, щоб залобігти і остаточно вилікувати ці хвороби.

Постачальник близько <b>50%</b> всього інсуліну в світі	Загальний об'єм продажів <b>177</b> млрд данських крон (DKK)	Філії Novo Nordisk у <b>80</b> країнах	<b>100</b> 23 Driving change for generations
Ми піклуємось про майже <b>34 млн</b> пацієнтів у всьому світі	R&D-центри у Данії, США, Великій Британії та Китаї	Стратегічні виробничі майданчики у Данії, Франції, США, Китаї та Бразилії	Близько <b>55 000</b> працівників у світі
Серцево-судинні захворювання	Рідкісні захворювання	Ожиріння	Цукровий діабет
	Входимо до <b>ТОП-5</b> фармацевтичних компаній світу за ринковою вартістю*		

\*. Based on company market capitalization as of 31st August 2022. Source: Statista, 2022.

Презентація компанії ТОВ «Ново Нордіск Україна»

## ТОВ «Ново Нордіск Україна»

30 років Ново Нордіск в Україні

100 співробітників

900 млн грн — благодійна допомога українцям протягом 2022-2023 рр

100 000 українців використовують продукти Ново Нордіск

У 2021 році заснували програму «Міста долають діабет»

30 клінічних досліджень

Понад 1500 пацієнтів \*з 2016 року

Заснували понад 60 шкіл діабету по всій Україні

В Україні доступні продукти для лікування діабету, ожиріння, гемофілії та інших рідкісних розладів гемостазу

2023 у приєдналися до проєкту з відбудови Миколаївщини

вул. Болсунівська, 13-15, Київ, 01014, Україна. Телефон: +3804413894400. Факс: +3804413894401. novonordisk.ua



отримає схвалення регуляторних органів, це буде без перебільшення нова віха в історії лікування діабету. Ми зможемо суттєво покращити якість життя пацієнтів. Їм треба буде робити на 313 ін'єкцій на рік менше, ніж зараз», – наголосив

**Мартін Ланге.**

Проблему ожиріння в «Ново Нордіск» називають ще однією глобальною пандемією. Вона призводить до численних ускладнень, зокрема хвороб серця, цукрового діабету 2 типу та деяких видів раку.

**Виконавча віцепрезидентка з комерційної стратегії та корпоративних відносин Камілла Сильвест** наводить статистику: в усьому світі 813 млн дорослих живуть з ожирінням, а до 2035 р. їх кількість зросте до 1,5 млрд. Поширеність проблеми надмірної ваги й ожиріння зростає втричі за останні 50 років. Серед дітей і підлітків 175 млн живуть з ожирінням. 4 з 5 дітей житимуть з ожирінням у дорослому віці.



«Діагноз ожиріння означає, що середня тривалість життя людини скорочується приблизно на 10 років. Це серйозна проблема

глобальної системи охорони здоров'я, з вирішенням якої ми сподіваємося допомогти. Наші прагнення полягають у тому, щоб перемогти проблему ожиріння. Проте лікувати захворювання недостатньо, йому потрібно запобігати. На цьому також будуть зосереджені наші зусилля», – додала **Камілла Сильвест.**

За словами **виконавчого віцепрезидента з питань розвитку Мартіна Ланге**, в «Ново Нордіск» також зосереджені на розробленні нових видів лікування серцево-судинних захворювань, адже наразі вони залишаються основною причиною смертності в усьому світі. На серцево-судинні хвороби припадає майже 18 млн смертей щороку, і цей показник, за прогнозами, перевищить 23 млн до 2030 р.

Зокрема, компанія працює над препаратом, що має потенціал стати першим протизапальним засобом для лікування атеросклерозу. За своєю суттю це антитіла, які націлюються на запалення, котре є причиною атеросклерозу.

**Корпоративний віцепрезидент із досліджень і розвитку напрямку клітинної терапії Якоб Стен Пітерсен** додав, що компанія «Ново Нордіск» розпочала перші

клінічні випробування із застосуванням замісної клітинної терапії на основі стовбурових клітин: очікується, що це стане справжнім проривом у лікуванні хронічної серцевої недостатності та хвороби Паркінсона.



«Ми розпочали два клінічні випробування із зовнішніми партнерами. Перший препарат випробовуємо в співпраці з Японією.

Він по суті заміщає клітини, котрі руйнуються під час серцевого нападу, коли ви буквально втрачаєте частину свого серця. Ми повертаємо ці клітини, щоб ваше серце могло працювати навіть краще, ніж раніше», – поділився **Якоб Стен Пітерсен.**

Говорячи про сталий розвиток, **Ларс Фруергаард Йоргенсен** зазначив, що соціальна відповідальність також важлива для Novo Nordisk, оскільки одним із пріоритетів компанії є перетворення на організацію з нульовим викидом CO<sub>2</sub> до 2045 р. І завдяки цій ініціативі вже сьогодні всі заводи компанії працюють лише на відновлюваних джерелах енергії.

Окрім 100-річного ювілею у світі, цьогоріч компанія «Ново Нордіск» святкує 30 років роботи в Україні. Понад 100 тис. українських пацієнтів використовують препарати виробництва Novo Nordisk, зокрема ліки від цукрового діабету, ожиріння, гемофілії та інших рідкісних розладів гемостазу.

Від початку повномасштабної війни компанія «Ново Нордіск» активно допомагає Україні в різний спосіб. Гуманітарна допомога інсулінами й іншими лікарськими засобами доставляється в гарячі точки на тимчасово окуповані території в співпраці з волонтерами та благодійними організаціями: БО «БФ Життєлюб», БФ «Пацієнти України», БО «БФ Сейв Маріуполь». Цьогоріч компанія також долучилася до міжнародної ініціативи з відновлення Миколаєва та Миколаївської області, які постраждали внаслідок війни.

«Novo Nordisk виділила 5 млн дол. США, які спрямують на відбудову критичної інфраструктури Миколаєва, зокрема водоканалів та електростанцій, і гуманітарну допомогу мешканцям міста й області. Окремий бюджет передбачено на відновлення безпосередньо медичної інфраструктури й додаткові поставки медичного обладнання, котрого потребують лікарні Миколаєва й області», –



розповів **генеральний директор компанії «Ново Нордіск Україна» Владислав Мороз.**

Усього протягом 2022-2023 рр. компанія надала українцям 900 млн грн благодійної допомоги в різний спосіб. Окрім того, понад 100 лікарень отримали обладнання для постійного вимірювання глюкози крові на загальну

суму 8 млн грн від «Ново Нордіск» упродовж 2019-2023 рр.

«У перші місяці війни, щоб уникнути дефіциту інсуліну й інших життєво важливих препаратів, ми передали МОЗ України 6-місячний запас інсулінів різних видів і понад третину річної потреби у факторах згортання крові. Разом ми змогли забезпечити інсулінами понад 50 тис. пацієнтів у різних куточках України», – зазначив **Владислав Мороз.**

Також компанія «Ново Нордіск» створила гарячу лінію для пацієнтів і працівників охорони здоров'я, де можна дізнатися про доступність лікарських засобів компанії в Україні. Гаряча лінія працює й зараз за номером **0 800 801 341** – безкоштовно для дзвінків зі стаціонарних і мобільних телефонів із території України.

### Про «Ново Нордіск»

Novo Nordisk – це провідна світова медична компанія, заснована в 1923 р. зі штаб-квартирою в Данії. Наша мета – сприяти змінам для подолання діабету й інших серйозних хронічних захворювань, як-от ожиріння, рідкісні порушення згортання крові й ендокринної системи. Ми робимо це завдяки новаторським науковим досягненням, розширюючи доступ до наших ліків і працюючи над тим, щоб запобігти та врешті вилікувати ці хвороби. У компанії Novo Nordisk працює близько 55 тис. співробітників у 80 країнах, а продукція продається приблизно в 170 країнах. Для отримання додаткової інформації відвідайте [novonordisk.com](http://novonordisk.com), [novonordisk.ua](http://novonordisk.ua).

Анна Софі Вікс Халд та її донька  
Анна Софі живе з діабетом 1 типу

**100** | Driving change for generations

**2023**

Driving change for generations\*

\*Прискорюємо зміни задля наступних поколінь

Оскільки Novo Nordisk виповнюється 100 років, ми підтверджуємо своє зобов'язання прискорювати зміни задля покращення здоров'я наступних поколінь

Дізнайтеся більше на [novonordisk.com](http://novonordisk.com)

01014, м. Київ, вулиця Болонська 13-15, 7 поверх, Телефон: +38 (044) 389 440, Факс: +38 (044) 389 44 010, [novonordisk.ua](http://novonordisk.ua)

# Фізіологічні антикоагулянти в організмі людини та механізм їхньої дії

Кров являє собою найважливішу інтегративну систему, яка забезпечує обмін метаболітами та інформацією між клітинами і тканинами. Протікаючи замкнутим контуром, вона виконує пластичну та захисну функцію, контактує з усіма органами, доставляючи кисень та поживні речовини. При ушкодженні кровоносної судини утворюються згустки, які зупиняють кровотік. Система гемостазу потребує балансу між утворенням та розчиненням фібрину для запобігання вільному кровотоку в місцях ушкодження і для забезпечення перфузії крові через тканини. Занадто низьке згортання призводить до кровотечі, тоді як занадто високе може сприяти утворенню тромбів.

У місці ушкодження судин швидко відбуваються генерація тромбіну та утворення фібрину. З початком коагуляції інші речовини в крові (фізіологічні антикоагулянти) діють як гальмівні механізми, обмежуючи згортання в певній ділянці ушкодження, тим самим вони запобігають утворенню згустків (досить великих, щоб перешкоджати нормальному кровотоку).

Регуляція згортання проявляється на різних рівнях – або шляхом інгібування ферментів, або шляхом модуляції активності кофакторів. Найважливішими фізіологічними антикоагулянтами є антитромбін III (АТ), протеїн С (РС), протеїн S (PS), тромбомодулін (ТМ), кофактор гепарину II (КГII), інгібітор тканинного шляху згортання (ТАFI), гепарин тощо [1, 2] (табл.).

## Антитромбін III

На початку ХХ ст. завдяки дослідницьким роботам С. Contanjan, Р. Morawitz і W. Howell виявлено, що такий фермент, як тромбін, поступово втрачає свою активність при його додаванні до дефібринованої плазми або сироватки [3-5]. Грунтуючись на цьому факті, було висловлено припущення, що специфічним інактиватором цього ферменту в плазмі за нормальних фізіологічних умов може бути АТ. У 1916 р. J. McLean виділив гепарин із печінки та серця і продемонстрував його потужну антикоагулянтну дію [6]. Докази щодо його інгібувальної дії на очищені прокоагулянти надали в 1939 р. К. Brinkhous і співавт., які показали, що гепарин ефективний як антикоагулянт тільки за наявності одного з компонентів плазми, що отримав назву КГ або АТ [7]. У роботах Waugh та співавт. і Monkhouse та співавт. [8, 9] відзначено тісний зв'язок між активністю АТ та гепарину в плазмі. Ці дослідники припустили, що гепарин прискорює у 50-100 разів швидкість, з якою АТ нейтралізує тромбін. У 1968 р. ця гіпотеза була остаточно підтверджена U. Abilgaard [10, 11].

## Характеристика АТ III

АТ III синтезується в печінці та являє собою глікопротеїн із молекулярною масою 58 кДа, що складається з одного амінокислотного ланцюга (432 амінокислоти, на яких розташовані 4 N-глікозильовані

олігосахаридні ланцюги). Нормальна концентрація рівня АТ у плазмі крові людини становить  $\approx 0,12$  мг/мл, що відповідає молярній концентрації 2,3 мкмоль з періодом напіврозпаду  $\approx 3$  днів. АТ III являє собою інгібітор серинової протеази (SERine Protease INhibitors, SERPIN), який діє як псевдосубстрат для інгібування факторів IIa (тромбін), IXa, Xa, XIa, XIIa, а також калікреїну та плазміну за допомогою ковалентного зв'язування з активним центром серинової протеази. У плазмі циркулюють дві ізоформи АТ, а саме форми  $\alpha$  і  $\beta$ , що не відрізняються одна від одної за ефектом інгібування тромбіну, проте вони різняться за своєю спорідненістю до гепарину. В нормальних умовах 85-95% циркулювального АТ є глікозильованими за 4 молекулами аспарагінової кислоти (належать до  $\alpha$ -ізоформи). Інші 5-15% представлені  $\beta$ -ізоформою і мають більшу спорідненість до гепарину.

## Механізм дії АТ III

Інактивація тромбіну АТ III відбувається шляхом утворення ковалентного зв'язку, внаслідок чого утворюється неактивний стехіометричний комплекс (1:1) між ними, що включає взаємодію активного серину тромбіну та реактивної ділянки аргініну на АТ. Швидкість нейтралізації серинових протеаз під дією АТ протікає повільно без гепарину, але значно прискорюється за його наявності. Оскільки терапевтичний антитромботичний ефект гепарину опосередкований АТ, гепарин *in vivo* є неефективним за відсутності або майже відсутності АТ. У хворих зі спадковою недостатністю АТ після його введення він тимчасово замінює відсутній.

Мінімальною структурою, що забезпечує активацію АТ гепарином, є пентасахарид, що містить 4 специфічно розташовані сульфогрупи [12]. Активувальна дія такого пентасахариду зумовлена впливом на четвертинну структуру АТ, а саме на положення петлі, що містить реактивний центр (рис. 1).

Гепарин із високою спорідненістю зв'язується з АТ через пентасахаридну послідовність, у результаті чого відбувається зміна його конформаційної структури, що призводить до прискорення взаємодії АТ із тромбіном (фактор IIa) або фактором Xa. Зміна рН

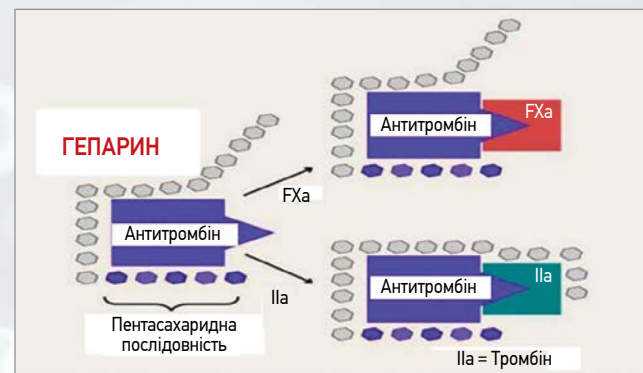


Рис. 1. Механізм антикоагулянтної дії АТ III

та іонної сили значно впливає на результат цієї взаємодії, що свідчить про електростатичну природу зв'язування [13]. Активація АТ, яка забезпечується пентасахаридним фрагментом, що містить у певних положеннях сульфогрупи, є дуже важливим, але не єдиним механізмом, котрий визначає антикоагулянтну дію гепарину. Висока швидкість інгібування тромбіну (приблизно на порядок перевищує швидкість інгібування фактора Xa) обумовлена тим, що в цій реакції гепарин не тільки активує АТ, а й завдяки зв'язуванню із тромбіном виконує роль матриці, забезпечуючи в такий спосіб ефективну взаємодію протеази з інгібітором.

Отже, для ефективного пригнічення протеаз АТ необхідний гепарин, який синтезується опасистими клітинами. У стінці судин та на люмінальній поверхні ендотелію наявна значна кількість глікозаміногліканів і глікопротеїнів, вуглеводні ланцюги яких мають гепаринові структури, що беруть участь в активації АТ, а також нейтралізації тромбіну.

## Дефіцит АТ III

Дефіцит АТ може бути набутим або спадковим. Набутий дефіцит АТ виникає у результаті різних механізмів:

- посилення екскреції: ниркова недостатність, пов'язана з протеїнурією, нефротичний синдром, сильна крововтрата;
- зниження синтезу: синдром недостатності харчування, захворювання печінки, неонатальний період;
- збільшення споживання: ДВС-синдром, венооклюзійна хвороба, оперативне втручання, прееклампсія, тяжка травма;
- застосування лікарських препаратів: оральні естрогени, L-аспарагіназа, гепарин.

Причини набутого дефіциту АТ III виявити легше, ніж спадковий дефіцит [14, 15].

Спадковий дефіцит АТ III – це генетичне захворювання, що спричиняє згортання крові більше, ніж зазвичай. Належить до автосомно-домінантного розладу, за якого людина успадковує одну копію гена SERPINC1 на хромосомі 1q25.1, котрий кодує АТ. Цей стан призводить до підвищеного ризику венозних та артеріальних тромбозів із проявом клінічних симптомів зазвичай в юнацькому віці. Спадковий дефіцит АТ виникає тоді, коли людина отримує одну аномальну копію гена АТ III одного з батьків. Залежно від того, яка з функцій АТ порушена розрізняють кілька типів спадкового дефіциту: тип I характеризується тим, що приблизно однаково знижено функціональна активність АТ та його концентрація. Це класичний та найпоширеніший тип дефіциту; тип II – в пацієнтів концентрація АТ перебуває у межах норми, однак його властивості змінені.

Оскільки сам собою дефіцит АТ не обов'язково спричиняє розвиток тромбозів (носії можуть дожити до глибокої старості, не маючи тромботичних ускладнень), лікування слід рекомендувати за розвитку тромбозу або в разі наявності додаткових факторів ризику.

Таблиця. Основні первинні фізіологічні антикоагулянти

Антикоагулянт	Механізм дії
АТ III	Прогресивно діючий інгібітор тромбіну, фактора Xa та меншою мірою інших факторів згортання. Плазматичний КГ
РС	Вітамін-К-залежний інгібітор факторів Va і VIIIa. Активується комплексом тромбін-ТМ
PS	Вітамін-К-залежний кофактор РС
ТМ	Рецепторний білок, що блокує тромбін, у комплексі з яким активує РС та PS
КГII	Утворює комплекс із гепарином. Особливо активний у плазмі, позбавлений АТ III
ТАFI	Інгібітор комплексу ТФ-VIIa-Xa-Ca <sup>2+</sup>
Гепарини	Утворюють комплекси з АТIII, перетворюючи його на антикоагулянт
Анексин V	Один із мембранозв'язаних глікопротеїнів, що інгібує взаємодію ферментних факторів згортання крові між собою на фосфоліпідних мембранах клітин
$\alpha_2$ -макрोगлобулін, $\alpha_1$ -антитрипсин	Інгібітори лейкоцитарних протеаз. Слабкі інгібітори тромбіну, фактора XIa, калікреїну
$\beta_2$ -глікопротеїн-1	Глікопротеїн, вбудований у фосфоліпідні мембрани клітин. Неспецифічний інгібітор факторів X та II
Контактні інгібітори	Порушують активацію факторів XII та XI
Інгібітор комплементу-1	Слабкий інгібітор факторів XIa, XIIa, калікреїну, C <sub>1</sub> -компонента комплементу
Інгібітори полімеризації фібрин-мономерів	Гальмують утворення фібрину. Значення в регуляції гемостазу не встановлено

Показання щодо АТ III-тестування:

- ☑ скринінг та діагностика дефіциту АТ;
  - ☑ рецидивні тромбоемболічні явища;
  - ☑ підозра на спадкову недостатність АТ;
  - ☑ підозра на набутий дефіцит АТ;
  - ☑ моніторинг при замісній терапії;
  - ☑ відсутність відповіді терапією на гепарин.
- Референсні значення АТ III: 83-128%.

### Інтерпретація значень показників АТ III (% активності)

Підвищення значень: запальні процеси, гострий гепатит, холестаза, дефіцит вітаміну К, прийом антикоагулянтів, тяжкий панкреатит, рак підшлункової залози, менструація, лікування анаболічними препаратами.

Зниження значень (<70%): вроджений дефіцит, останній триместр вагітності, післяопераційний період, захворювання печінки (хронічний гепатит, цироз), гострий ДВС-синдром, хронічна печінкова недостатність, тромбоемболія, сепсис, уведення гепарину, прийом пероральних контрацептивів.

### Протеїн С

РС – вітамін-К-залежний неактивний попередник серинової протеази, яка є ключовим компонентом у фізіологічно важливій природній антикоагулянтній системі.

### Структура та функціональні аспекти

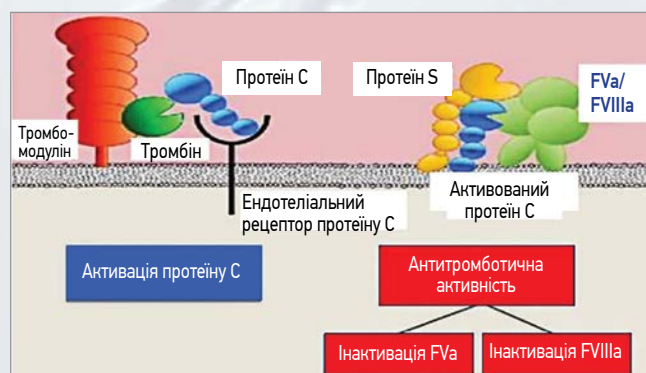
РС синтезується в печінці у вигляді довгої одноланцюгової послідовності, що містить 461 амінокислоту. До секреції він перетворюється на дволанцюговий поліпептид, що містить один легкий (155 амінокислот) і один важкий (262 амінокислоти) ланцюги, пов'язані дисульфідними зв'язками. Молекулярна маса зрілого білка становить ≈62 кДа. Циркулює у плазмі людини в концентрації 3-5 мкг/мл із періодом напіввиведення 6-8 год [16].

### Активация РС

РС перетворюється на активну серинову протеазу, яка є фізіологічно функціональною. N-кінцевий легкий ланцюг РС містить 9 γ-карбоксілованих залишків Glu (Gla-домен) і 2 домени, схожі на епідермальний фактор росту (EGF). Активация протеїну людини відбувається шляхом ферментативного видалення невеликого пептиду від важкого ланцюга [17]. У природних умовах активация опосередковується комплексом тромбін-ТМ [18, 19], а *in vitro* досягається з використанням тромбіну, трипсину або протеаз різних зміїних отрут [20-22].

### Тромбін-ТМ

Активация РС лише тромбіном відбувається повільно та не має фізіологічної функції. Однак, коли тромбін зв'язується з інтегральним мембранним білком ТМ, наявним у судинах ендотелію, це призводить до збільшення швидкості у 20 000 разів, з якою тромбін активує РС [23]. Іони  $Ca^{2+}$  є важливим регулятором, які посилюють активацию РС за рахунок комплексу тромбін-ТМ та інгібують активацию тромбіну [24]. Тромбін, що надходить до мікроциркуляції, швидко зв'язується з ТМ і сприяє активации РС (рис. 2).

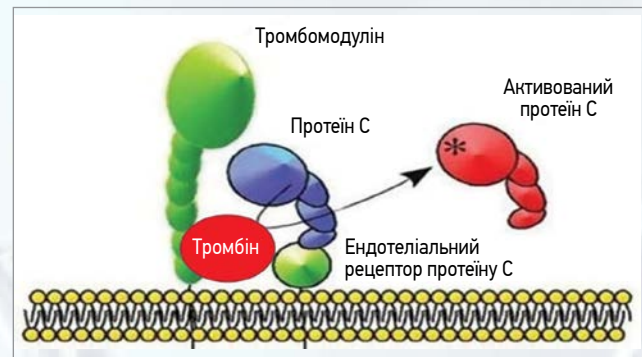


### Зміїні отрути

Відомо кілька зміїних отрут, які можуть активувати РС, зокрема з роду отруйних змій *Agkistrodon* (щитомордник). Три серинові протеази були виділені й охарактеризовані з отрут цього сімейства, що включає види *A. bilineatus*, *A. h. halys* та *A. s. contortrix*, ферменти яких є специфічними активаторами РС швидкої дії.

### Функція активованого РС

Доведено антикоагулянтну функцію активованого РС (АРС) за рахунок подовження протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу. АРС розщеплює й інактивує 2 мембранозв'язані прокоагулянтні білки – фактор Va і фактор FVIIIa, що зумовлює зниження утворення тромбіну (рис. 3).



### Кофактори АРС

Молекулярні механізми, що беруть участь в антикоагулянтній системі РС, є дуже складними та досі не зовсім зрозумілими. Однак доведеними для прояву максимальної каталітичної ефективності АРС є кофактори, до яких належать PS і фактор V [25].

### Протеїн S

PS – вітамін-К-залежний білок плазми, який є також і кофактором АРС; пов'язує регуляторний білок гострої фази системи комплементу C4bBP і опосередковує його приєднання до фосфоліпідів [26]. Приблизно 60% PS у плазмі зв'язується із C4bBP. Тільки вільна форма PS має функцію кофактора АРС. PS посилює зв'язування АРС із фосфоліпідами тромбоцитів та ендотеліальними клітинами.

### Фактор V

Нещодавні дослідження показали можливу антикоагулянтну роль фактора V. АРС за наявності фактора V та PS ефективно розщеплює свої субстрати, тоді як АРС окремо або разом із фактором V не є ефективним. Вважається, що PS і фактор V функціонують як синергетичні кофактори для АРС у мультимолекулярному комплексі на поверхні мембрани.

### Інгібітори АРС

АРС інгібується відносно повільно, щонайменше трьома інгібіторами протеаз у плазмі, включаючи інгібітор РС (відомий як PAI-3), інгібітор трипсину та  $\alpha_2$ -макроглобулін.

### Дефіцит РС

Венозний тромбоз – серйозна медична проблема. Патогенез захворювання, найімовірніше, є багатфакторним і пов'язаний як із непрямыми, так і зі спадковими чинниками ризику. Важливість виявлення патології, що лежить в основі генетичної причини, очевидна, оскільки до 40% пацієнтів із тромбозом мають позитивну сімейну історію.

### Спадковий дефіцит протеїну

Актуальність оцінки рівня РС у плазмі пацієнтів стала очевидною з 1981 р., коли про перший випадок спадкового дефіциту РС, пов'язаного із тромботичною хворобою, повідомили Griffin і співавт. [27]. Подальші дослідження це підтвердили. Було показано, що в осіб з ізольованим дефіцитом РС ризик венозного тромбозу може збільшуватися в 6-9 разів [28, 29]. Спадковий дефіцит РС успадковується як автосомно-домінантна ознака. Гетерозиготи з дефіцитом РС мають активність лише на рівні від 30 до 70% від норми. В гомозигот із легким дефектом РС рівні знаходяться в межах 10-24%, а із сильним дефектом (компаунд-гетерозиготи) цей показник становить <1%.

### Нормальні рівні РС

Нормальний рівень РС у дорослих складає від 70 до 130%.

### Поширеність дефіциту РС

Поширеність дефіциту РС становить 2-5% у пацієнтів із тромбоемболією. Окремі групи хворих із тромбозом, що з'явився в молодому віці, зазвичай мають вищу поширеність (до 10-15%).

### Клінічні особливості

Найчастішим клінічним проявом симптоматичного гетерозиготного дефіциту РС є тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Перша тромботична подія зазвичай відбувається після статевого дозрівання. Серед груп пацієнтів (50-80%) виявляється у віці до 30-45 років. До важливих непрямих факторів ризику, пов'язаних з виникненням тромбозу, належать хірургічне втручання, іммобілізація, вагітність та прийом оральних контрацептивів. Однак ≈50% усіх перших тромботичних подій та 65% рецидивів виникають спонтанно без видимої причини. На відміну від гетерозиготного стану, який сам собою є відносно слабким фактором ризику тромбозу, пацієнти з гомозиготним дефіцитом РС зазвичай страждають від тяжких і фатальних тромбозів у ранньому віці. Клінічна картина проявляється у вигляді блискавичної пурпури, тромбозу головного мозку та ДВС-синдрому. Гомозиготний дефіцит РС трапляється дуже рідко (1 на 500 000 народжень).

### Стани та препарати, пов'язані зі зміною рівня РС

Знижені рівні: ДВС-синдром, тромбоз глибоких вен, легенева емболія, захворювання печінки, післяопераційні пацієнти, інфекційні захворювання, рак, L-аспарагізна терапія, респіраторний дистрес-синдром, гемолітичний уремичний синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, неонатальний період. Підвищені рівні: діабет, нефротичний синдром, пізня вагітність, оральні контрацептиви.

### Протеїн S

У 1977 р. при очищенні РС із бичачої плазми дослідники виявили новий білок, що містить γ-карбоксіглютамат (Gla), який вони назвали PS на честь Seattle (міста його винайдення) [30]. У наступні роки PS був визнаний білком із широким набором функцій.

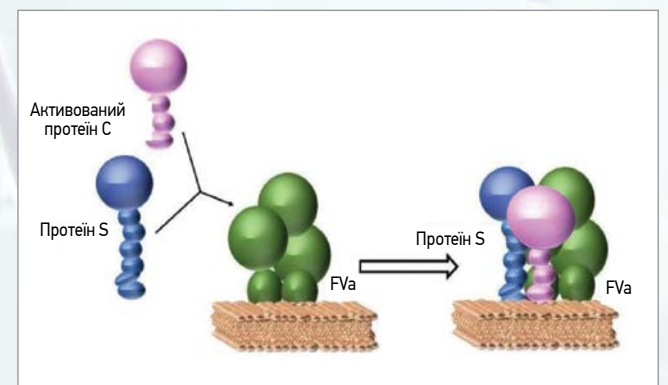
Білок S – це вітамін-К-залежний глікопротеїн плазми. PS секретується переважно ендотеліальними клітинами, мегакаріоцитами, гепатоцитами і клітинами Лейдіга [31]. Ці клітини спочатку синтезують PS у вигляді білка-попередника, що має 676 амінокислот [32], який після свого розщеплення та розщеплення пропептидів перетворюється на білок зі 635 амінокислотами з молекулярною масою 70 кДа, що складається з N-кінцевого домену Gla, тромбонечутливої ділянки (TSR), чотирьох епідермальних ростових факторів (EGF-подібних доменів) і глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG). PS циркулює у крові в концентрації 350 нмоль з періодом напіврозпаду 42 год. Близько 60% PS пов'язані з компонентом комплементу C4bBP, інші 40% є вільними [33]. Переважно біологічну активність виявляє лише вільна форма PS.

### Антикоагулянтна функція PS

PS відомий як кофактор антикоагулянтної та профібринолітичної активності РС. Разом із РС і мембранним рецептором до РС становить т. зв. систему РС, яка забезпечує інгібування факторів згортання, як-от Va і FVIIIa. Крім того, PS чинить і незалежну від АРС антикоагулянтну дію як кофактор TAFI, що інгібує комплекс тканинного фактора (VIIa-TF), отже, активацию фактора X [34].

### Коферментна функція PS

Оскільки PS є кофактором АРС і TFPI, це виявляється в посиленні функції АРС у 3-10 разів, а TFPI – у 3-5 разів [35] (рис. 4).



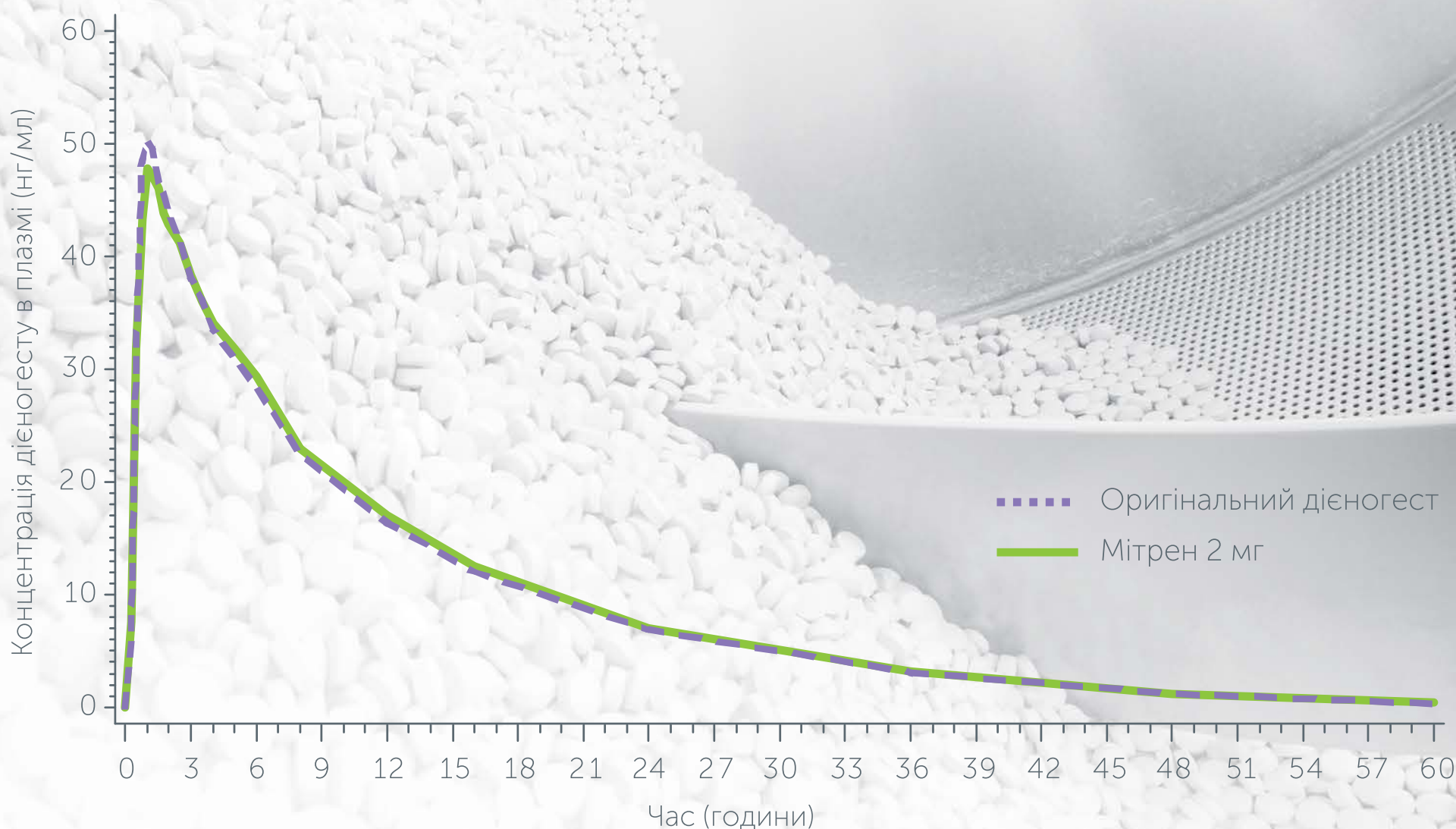
Далі буде.

# Мітрен

дієногест

2 мг

Біоеквівалентність  
доведена клінічно\*



## Мітрен вироблений з мікронізованої субстанції



по 1  
таблетці



щодня  
без  
перерви



приблизно  
в один  
і той же час



незалежно  
від  
вживання їжі



**МІТРЕН (MITREN).** Склад, діюча речовина: дієногест; 1 таблетка містить дієногесту 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** Лікування ендометріозу. **Протипоказання.** Венозна тромбоемболія в активній формі. Артеріальні або кардіова-скульярні захворювання нині, або в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда, цереброваскулярна подія, ішемічна хвороба серця). Цукровий діабет з ураженням судин. Тяжкі захворювання печінки нині або їх наявність в анамнезі, поки показники функції печінки не повернуться до норми. Пухлини печінки нині або в анамнезі (доброякісні або злоякісні). Відомі або підозрювані злоякісні пухлини, залежні від статевих гормонів. Вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Часто (від  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ): підвищення маси тіла, пригнічений настрій, порушення сну, нервозність, зниження лібідо, зміни настрою, головний біль, мігрень, нудота, біль у животі, метеоризм, здуття живота, блювання, акне, алопеція, біль у спині, дискомфорт у молочних залозах, кіста яєчників, припливи, маткові/вагінальні кровотечі, в т.ч. кровомазання, астенічні стани, дратівливість. **Особливості застосування.** Застереження. Оскільки Мітрен – препарат, що містить тільки прогестоген, вважається, що особливі застереження та заходи безпеки щодо застосування прогестинівмісних препаратів також стосуються цього препарату, хоча не всі застереження та запобіжні заходи ґрунтуються на відповідних результатах клінічних досліджень саме цієї речовини. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Приймати по 1 таблетці щодня без перерви у застосуванні препарату приблизно в один і той же час, запиваючи невеликою кількістю рідини. Таблетки можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід приймати регулярно, незалежно від менструальної кровотечі. Як тільки таблетки з однієї упаковки закінчилися, починати приймати таблетки з наступної упаковки, не роблячи перерви у застосуванні лікарського засобу. Прийом препарату можна розпочати у будь-який день менструального циклу. Застосування будь-яких гормональних контрацептивів слід припинити перед початком терапії препаратом Мітрен. Якщо необхідна контрацепція, слід додатково застосовувати негормональний метод запобігання вагітності (наприклад, бар'єрний метод). **Термін придатності.** 3 роки. Реєстраційне посвідчення: UA/17523/01/01. Наказ МОЗ №2852 від 23.12.2021. Детальна інформація про фармакологічні властивості, клінічні характеристики, спосіб застосування та дози, побічні реакції, взаємодію з іншими лікарськими засобами, інші види взаємодій та інші властивості міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату Мітрен. Цей інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перелік інформаційних посилань: \* Study No.: 2011-2559 Mean Plasma Dienogest Concentration Versus Time Curves.

Заявник: ЗАТ «Фармліга»,  
Литовська Республіка, м. Вільнюс,  
вул. Мейстру, 9, LT-02189  
www.farmlyga.lt

Виробник: Лабораторіас Леон  
Фарма С.А., Полігоно Індустріаль  
Наватехера, вул. Ла Вальїна 6/н,  
Вільякілаамбре, Леон, Іспанія

Представництво в Україні:  
«УАБ «ФАРМЛІГА»», 07300, Київська обл.,  
м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1.  
Email: info@farmlyga.lt

 farmlyga®



# Сучасні тенденції в медикаментозному лікуванні ендометріозу

У травні відбувся VI Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів», організований Всеукраїнською асоціацією безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів. У заході взяли участь акушери-гінекологи, онкологи, неонатологи та фахівці інших спеціальностей, які поділилися власним клінічним досвідом і передовими знаннями в галузі репродуктивного здоров'я. Професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Дмитро Геннадійович Коньков виступив із доповіддю «Ендометріоз, медикаментозне лікування – де ми зараз?».



Д.Г. Коньков

Точна поширеність ендометріозу невідома. Згідно з оцінками різних авторів вона становить від 5 до 12% серед жіночого населення загалом і близько 60% у жінок із непліддям. Отже, сьогодні на ендометріоз страждають близько 20 млн жінок і дівчат-підлітків (а також певна частина жінок після менопаузи) у всьому світі. При цьому треба мати на увазі, що не всі жінки з ендометріозом мають характерну симптоматику (дисменорею, диспареунію, дизурію) та непліддя.

Патогенез ендометріозу вивчений недостатньо. Нові дані свідчать, що існують так звані критичні вікна впливу та розвитку. Оскільки прояви больових симптомів, пов'язаних з ендометріозом, найчастіше виникають у підлітковому та молодому віці, то очевидно, що патофізіологічні етапи започаткування й розвитку ендометріозу відбуваються раніше. Існує декілька гіпотез патогенезу ендометріозу: епітеліально-мезенхімального трансдиференціювання, про роль цитокінів і ствових клітин, гіпотези епігенетичних змін, ознак ствовості в клітинах строми.

Виокремлюють генітальний і екстрагенітальний ендометріоз. За тяжкістю захворювання поділяють на легкий, середній, тяжкий і дуже тяжкий ступені.

Діагностика ендометріозу пов'язана з певними проблемами. Зокрема, діагностична точність вагінального дослідження є досить низькою. Клініцистам рекомендується використовувати візуалізацію (УЗД або МРТ), але вони мають знати, що негативний результат не виключає ендометріозу (сильна рекомендація). У пацієнок із негативними результатами візуалізації чи в разі, якщо емпіричне лікування було невдалим або невідповідним, рекомендується розглянути можливість проведення лапароскопії для діагностики та лікування підозри на ендометріоз (сильна рекомендація). Лапароскопічна ідентифікація ендометріозних уражень має бути підтверджена передімплантаційною генетичною діагностикою, хоча негативний результат не повністю виключає захворювання (сильна рекомендація). УЗД нирок є обов'язковим для кожної пацієнтки з глибоким тазовим ендометріозом, який потенційно залучає сечоводи. Як діагностична лапароскопія, так і візуалізація в поєднанні з емпіричним лікуванням (гормональні контрацептиви або прогестагени) можуть розглядатися в жінок із підозрою на ендометріоз.

При вирішенні питання довготривалого лікування ендометріозу передусім треба враховувати репродуктивні плани, вік пацієнтки, характер симптомів, а також обсяг, тривалість та ефективність попередніх втручань.

Важливим правилом хірургічного лікування ендометріозу є таке: перша операція має бути останньою. Видалення утворень потрібно виконувати абластично, в пластиковому контейнері. До сучасних хірургічних методів лікування належать абластика та зберігання резерву яєчничкової тканини (золотий стандарт оперативного лікування), використання CO<sub>2</sub>-лазера, черезшкірна криоабляція ектопій передньої черевної стінки, ФУЗ-абляція під контролем МРТ у лікуванні вузлової форми аденоміозу.

За наявності репродуктивних планів схема лікування ґрунтується на зваженому виборі між усіма за та проти. За вичікувальну тактику – відсутність операції, потреба менших доз фолікулостимулювального гормону, вищий рівень естрадіолу, більша кількість фолікулів. Проти вичікувальної тактики – наявність больового синдрому, відсутність гістологічного діагнозу, вищий ризик інфекції після пункції. За хірургічну терапію – потреба виключення злоякісності, зниження інтенсивності больового синдрому, зниження ризику ускладнень, кращий доступ до пункції ооцита. Проти хірургічної терапії – ризик ушкодження нормальної тканини яєчника, зниження кількості отриманих ооцитів, ризик хірургічних ускладнень, недостатня кваліфікація хірурга.

Рекомендованими гормональними препаратами першої лінії для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, є комбіновані оральні гормональні контрацептиви та внутрішньоматкова система (ВМС), яка вивільнює левоноргестрел. Сьогодні не існує доказової бази, з огляду на котру можна рекомендувати систематично передопераційну гормональну терапію виключно для запобігання хірургічним ускладненням або для полегшення болю. Препаратами другої лінії є прогестини дидрогестерон, дієногест (Мітрен) та ін.

Для комбінованих оральних контрацептивів і прогестинів пов'язана зі зменшенням щільності нервових волокон, концентрації фактора росту нервів і експресії рецептора фактора росту нервів. Монотерапія прогестином забезпечує аналогічне пригнічення овуляції й аменореї та покращує симптоми дисменореї й тазового болю порівняно з комбінованими оральними контрацептивами. Сьогодні бракує доказів щодо тривалості застосування та дозування антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормона. Інгібітори ароматази рекомендуються тим жінкам, які не піддаються іншим методам лікування. Прогестини не підвищують тромботичного ризику та можуть безпечно застосовуватися багатьма жінками з протипоказаннями до естрогенів і тими, хто не переносить естрогени. Для зменшення болю при глибокому проникненні естроген-прогестини можуть не завжди сприяти бажаному полегшенню, тому прогестинам варто віддавати перевагу в лікуванні першої лінії. Під час використання низьких доз монофазних оральних контрацептивів, норетиндрону, дезогестрелу та левоноргестрелу-ВМС спостерігається значне зменшення ректовагінальних ендометріозних вузлів (Yoldemir T., 2023).

Для лікування ендометріозу в настановах 8 країн із жорсткою регуляторною практикою (2021 р.) рекомендовано дієногест (разом із медроксипрогестероном і левоноргестрелом) як препарат першого вибору. Також він рекомендований настановами Міністерства охорони здоров'я України (Наказ МОЗ України № 319 від 06.04.2016 «Тактика ведення пацієнок із генітальним ендометріозом»): «Як терапію першої лінії слід розглядати монотерапію одним із традиційних прогестинів, як-от медроксипрогестерон, ципротерон, норетигестерон, дієногест у режимах і дозуваннях, передбачених інструкцією для медичного застосування».

Препарат Мітрен виробництва Іспанії – 100% європейський дієногест; містить італійську мікронізовану субстанцію вищої якості Industriale Chimica s.r.l.

Для покращення результату операції з приводу болю в жінок з ендометріозом не рекомендується призначати передопераційне гормональне лікування. Проте жінкам може бути запропоновано післяопераційне гормональне лікування для покращення негайного результату операції з приводу болю, якщо вони не бажають негайної вагітності. Важливо застосовувати спільний підхід до прийняття рішень і брати до уваги індивідуальні переваги, побічні ефекти, індивідуальну ефективність, вартість і доступність при виборі між гормональним і хірургічним лікуванням болю, пов'язаного з ендометріозом (ESHRE Guideline Endometriosis, 2022).

У неплідних жінок з ендометріозом клініцистам не варто призначати пригнічення стероїдогенезу для покращення фертильності (наполеглива рекомендація).

Жінкам, які бажають завагітніти, не рекомендується призначати післяопераційну гормональну супресію з єдиною метою збільшити частоту вагітності в майбутньому (наполеглива рекомендація).

Жінкам, які не можуть спробувати завагітніти або вирішують не вагітніти відразу після операції, можна запропонувати гормональну терапію, оскільки вона не впливає негативно на їхню фертильність і покращує негайний результат операції для усунення болю (слабка рекомендація).

Жінкам із непліддям з ендометріозом не варто призначати протизапальні препарати або летрозол поза індукцією овуляції для покращення природної вагітності (наполеглива рекомендація).

Оперативну лапароскопію можна запропонувати як варіант лікування непліддя, пов'язаного з ендометріозом, у разі ендометріозу III стадії (слабка рекомендація).

Для лікування непліддя, пов'язаного з ендометріозом, клініцисти можуть розглянути оперативну лапароскопію, оскільки це може збільшити шанси на природну вагітність, хоча даних порівняльних досліджень немає (слабка рекомендація).

Сучасні дослідження демонструють, що використання дієногесту (Мітрена) є патогномонічно обумовленою терапією ендометріозу, яка значно зменшує кількість рецидивів захворювання. Зокрема, дослідження довготривалого застосування дієногесту для лікування болю та кишкових симптомів у пацієнок із ректосигмоїдним ендометріозом продемонструвало зменшення дисменореї (p<0,001), хронічного тазового болю (p<0,001), диспареунії (p<0,001), дисхезії (p<0,001) та кишкових симптомів (p<0,001). При цьому протягом перших 2 років терапії спостерігалось прогресивне підвищення показників профілю здоров'я ендометріозу-30 (EHP-30) та індексу якості життя шлунково-кишкового тракту (GIQLI): p<0,001 і p<0,001 відповідно. Поліпшення симптомів і якості життя пацієнок зберігалось до кінця дослідження. Схема лікування добре переносилася, а частота та кількість нерегулярних кровотеч зменшувалися в міру прогресування терапії (Barra F. et al., 2020).

Дослідження впливу довгострокової терапії дієногестом на якість життя азійських жінок з ендометріозом (проспективне неінтервенційне дослідження ENVISIOeN) продемонструвало, що показники за шкалами EHP-30 покращилися внаслідок використання дієногесту з найбільшими середніми змінами на 6-му та 24-му місяцях щодо шкали болю та шкали загальної слабкості. Від початкового рівня до 24-го місяця частота кровотечі знизилася (з 85,8 до 17,5%), тоді як частота аменореї зросла (з 3,5 до 70,8%). При цьому понад 80% пацієнок повідомили про покращення симптомів (Techatrasak K. et al., 2022).

Підготував Олександр Соловійов

## Чинниками, що визначають труднощі вибору методу лікування при ендометріозі, є:

- відсутність високоспецифічних і високочутливих неінвазивних діагностичних маркерів;
- не вивчені до кінця етіологія та механізми формування болю;
- відсутність надійних критеріїв об'єктивної оцінки болю та різноманіття клінічних проявів;
- тенденція до включення в патологічний процес навколишніх тканин та органів у разі персистенції захворювання;
- негативний вплив на якість життя та життєву продуктивність загалом;
- досить обмежене коло наявних методів лікування;
- обмежена кількість доказів ефективності медикаментозного лікування порівняно з плацебо й іншими методами терапії.

Основними принципами лікування ендометріозу є видалення джерела захворювання, зменшення інтенсивності болю, лікування непліддя, профілактика рецидивів, необхідність програмування на триваліший термін.





# Ведення пацієнток із запальними захворюваннями органів малого таза

Запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) є однією з основних причин порушення репродуктивної функції жінок. Вони потребують своєчасної діагностики, ефективних лікувальних дій та комплексної реабілітації.

У червні відбувся VI міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів», у якому взяли участь провідні національні експерти. Президент ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів» (м. Київ), віцепрезидент ВГО «Асоціація перинатологів України» (м. Київ), доцент, професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Олена Станіславівна Щербінська виступила з доповіддю «Реабілітація жінок після перенесених запальних захворювань органів малого таза».



О.С. Щербінська

## Визначення

ЗЗОМТ – це запалення верхніх відділів жіночих статевих шляхів, спричинене інфекцією, яка зазвичай є висхідною (поширюється з піхви та шийки матки до тіла матки, маткових труб, можливо, яєчників). ЗЗОМТ чинить суттєвий негативний вплив на стан репродуктивної системи жінок. З перенесеними запальними процесами статевих органів пов'язують до 30% випадків безпліддя, до 50% випадків ектопічної вагітності та множинні випадки синдрому хронічного тазового болю, при цьому ймовірність розвитку зазначених ускладнень є прямо пропорційною кількості епізодів ЗЗОМТ в анамнезі.

До ЗЗОМТ належать такі захворювання, як ендометрит, сальпінгіт, тубооваріальний абсцес, пельвіоперитоніт і поєднання вищезазначених запальних процесів.

У вітчизняній літературі (на відміну від зарубіжної) нерідко використовують термін «хронічні ЗЗОМТ», проте, на думку більшості фахівців, хронічний ендометрит, сальпінгіт зазвичай є або малосимптомною формою гострого ЗЗОМТ, або наслідком перенесених гострих процесів у вигляді спайок, рубців та обтурації маткових труб.

## Етіологія

ЗЗОМТ можуть спричинятися доволі широким спектром мікроорганізмів: збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*), аеробна й анаеробна патогенна мікрофлора, ендогенна мікрофлора піхви (*Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *B. fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *G. vaginalis*, *E. coli*, *H. influenzae*, аеробні стрептококи тощо). Здебільшого ЗЗОМТ асоційовано з кількома збудниками. Корисні бактерії, які зазвичай існують у піхві та шийці матки, також можуть бути джерелом ЗЗОМТ у випадках ушкодження шийки матки після пологів, абортів, застосування внутрішньоматкових засобів контрацепції. Згідно з даними клінічних досліджень, ≈20-30% випадків ЗЗОМТ зумовлюються *M. hominis*. Збудниками ЗЗОМТ також можуть бути віруси (вірус герпесу) та грибки.

Серйозне занепокоєння викликає значне поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), серед осіб молодого віку. За даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні щороку реєструється ≈400 тис. нових випадків сифілісу, гонореї, хламідіозу, герпесу, сечостатевого мікоплазмозу, генітального кандидозу та трихомоніазу. Втім, офіційна статистика відображає менше половини (за різними оцінками, від 30 до 40% випадків) реальної захворюваності. Це пов'язано як зі збільшенням прихованих форм інфекції, так і з незадовільним рівнем надання дерматовенерологічної допомоги.

ІПСШ легко переходять з гострої форми до хронічної та здатні поширюватися на сусідні органи.

## Наслідки ЗЗОМТ

Однією із частих причин безпліддя є ЗЗОМТ, викликана уреамікоплазмозом інфекцією.

Морфологічні та функціональні зміни в органах репродуктивної системи, які спричиняє уреамікоплазма, зумовлюють патологічну аферентацію до відділів центральної нервової системи, що регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему. Внаслідок цих змін відбувається зниження ендокринної функції яєчників, що зумовлює порушення овуляції.

Запальні процеси в ендометрії можуть спричинити його структурну та функціональну неповноцінність, зумовлюючи переривання вагітності.

До ускладнень ЗЗОМТ також належать трубне безпліддя (експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я вважають, що розвиток трубного безпліддя в 55-85% випадків обумовлений відсутністю своєчасного лікування), позаматкова вагітність (за даними низки дослідників, перенесені ЗЗОМТ підвищують ризик виникнення позаматкової вагітності в 7-10 разів), синдром хронічного тазового болю (є довгостроковим наслідком, який іноді трапляється та зумовлює депресію, тривогу), тубооваріальний абсцес, гідросальпінкс, пельвіоперитоніт, перигепатит (синдром Фітца – Хью – Куртіса).

## Клінічна картина

В більшості жінок із легким перебігом ЗЗОМТ можуть розвинути один або декілька з нижчезазначених симптомів (ці симптоми є загальними та неспецифічними):

- біль унизу живота (найчастіший симптом);
- рясні та болісні менструації;

- біль або дискомфорт в малому тазі під час сексу;
- збільшення виділень з піхви, особливо якщо вони жовтого чи зеленого кольору;
- кровотеча між двома менструальними циклами та після статевого акту;
- головний біль, лихоманка.

За важкого перебігу можуть спостерігатися підвищення температури та сильний біль у животі. Про ІПСШ зазвичай свідчать такі симптоми, як свербіж, гіперемія вульви та піхви, болісне сечовипускання, патологічні виділення з піхви (незвичні запах, колір, консистенція, кількість), набряклість, ранки і виразки в аногенітальній ділянці.

## Діагностика

Діагностика ЗЗОМТ передбачає:

- обстеження органів малого таза (огляд у дзеркалах, бімануальний огляд), щоб перевірити, чи немає чутливості або виділень, особливо зеленого / жовтого кольору; пацієнтки із ЗЗОМТ відчуватимуть дискомфорт під час огляду;
- лабораторне обстеження: вагінальні та цервікальні мазки з подальшим дослідженням на антигени збудників ЗПСШ тощо;
- аналіз крові: підвищення лейкоцитів / ШОЕ, зсув лейкоцитарної формули вліво, але ці показники не є специфічними для ЗЗОМТ і не можуть бути точним діагнозом;
- УЗД: трансвагінальне УЗД використовується для виключення позаматкової вагітності, новоутворень яєчників;
- лапароскопія – золотий стандарт для підтвердження діагнозу ЗЗОМТ за неефективності курсу антибіотикотерапії.

## Лікування ЗЗОМТ

Проблема адекватного лікування ЗЗОМТ є складною і надзвичайно актуальною, оскільки захворювання часто має рецидивувальний перебіг, характеризується низькою часткою самовилікування, високим ризиком ускладнень, які можуть мати несприятливі репродуктивні наслідки.

Лікування бактеріальних ЗЗОМТ передбачає антибіотикотерапію. Вибір препаратів проводиться на підставі даних анамнезу (індивідуальна непереносимість препаратів, алергічні реакції, наявність супутніх інфекцій і захворювань, чутливість збудника).

Перший контроль вилікування від ІПСШ проводиться відразу після завершення лікування (за винятком імунологічних методів

діагностики збудників). Імунологічні методи діагностики використовують через 4 тиж після закінчення лікування ІПСШ, згодом – за показаннями. Щоб виключити реінфекцію, через декілька місяців після закінчення терапії особам із групи ризику доцільно пройти повторне обстеження.

Пацієнтки з легкими симптомами можуть проходити курс лікування амбулаторно. Хворі з підозрою на абсцес малого таза, тяжким перебігом захворювання, пацієнтки, в яких немає покращення протягом 72 год після початку курсу антибіотиків, потребуватимуть госпіталізації.

### Реабілітація

Реабілітаційний процес при лікуванні ЗЗОМТ передбачає застосування медикаментозних та фізіотерапевтичних методів; складається із 2 частин, які тісно взаємодіють: медикаментозної складової та фізіотерапевтичної. Необхідність повноцінного проходження цих етапів лікування обумовлена поліморбідністю цього захворювання з нерідкісними синдромами обтяження. На думку деяких авторів, додаткові клінічні симптоми за наявності процесів запального характеру зумовлюють необхідність широкоспекторного підходу до лікування цієї патології у жінок фертильного віку.

Реабілітація ЗЗОМТ складається з таких етапів:

- 1 проведення гормональної терапії;
- 2 відновлення мікрофлори;
- 3 фізіотерапевтичне лікування;
- 4 санаторно-курортне лікування;
- 5 лікування злукових процесів;
- 6 психологічна та психотерапевтична реабілітація.

### Гормональна терапія

Основною ланкою медикаментозного етапу лікування і реабілітації є гормональна терапія з використанням комбінованих оральних контрацептивів. Слід зауважити, що за наявності ЗЗОМТ в ендокринній системі виникають після-стресові зміни, що зумовлюють розвиток полікістозних яєчників, відносної гіперестрогенії, відсутність овулювального фолікула, жовтого тіла, отже, й різке зниження прогестерону. Зазначені стани здатні спричинити зміни в ендометрії, що зумовлюють гіперплазію та порушення менструального циклу.

Під час лікування застосовують незначну підтримувальну дозу гормонів, що нормалізує рівень естрогенів і прогестерону. Зміни гормонального фону в жінки після перенесених ЗЗОМТ можуть виявлятися протягом 6-12 міс. Водночас негативні фактори, що виникають у цей період, стають надзвичайно патогенними.

З метою корекції порушень гормональної функції яєчників і нормалізації менструального циклу рекомендують використання низькодозованих монофазних естроген-гестагенних препаратів протягом 6 міс, ураховуючи їхню здатність гальмувати зростання домінуючого фолікула, отже, зменшувати автоантігенну стимуляцію.

Відновлення менструального циклу та настання спонтанної вагітності в частки хворих після відміни естроген-гестагенного препарату багато в чому пов'язано зі зниженням рівня антіоваріальних автоантитіл. Доцільність їхнього застосування зумовлена також необхідністю надійної контрацепції та профілактики розвитку вторинних кістозних змін яєчників унаслідок ановуляторних циклів на тлі спайкового періаднекситу.

### Нормалізація загального біоценозу

Нормалізація загального біоценозу організму жінки після перенесеного ЗЗОМТ – основа подальшого відновлення репродуктивного здоров'я. Антибіотики, які застосовуються для лікування ЗЗОМТ, у т. ч. ІПСШ, можуть зумовити практично повне знищення кишкової флори. Кишечник вважається другим мозком, оскільки встановлено, що через мільярди мікроорганізмів, котрі становлять кишкову флору, він природно впливає не лише на наше здоров'я та імунітет, а й психічний стан.

Застосування комплексного підходу до терапії пробіотиками, пребіотиками й синбіотиками (є сумішшю пребіотиків, пробіотиків, ферментів, що покращують травлення) передбачає відновлення мікрофлори піхви та біоценозу кишечника.

Приймати пробіотики рекомендується з 1-го дня антибіотикотерапії. Звичайне лікування антибіотиком триває протягом 2-3 тиж, а відновлювальний пробіотичний курс має бути втричі довшим. Разом з антибіотиками та пробіотиками бажано вживати пребіотики – харчові інгредієнти, що стимулюють ріст і життєдіяльність корисної мікрофлори шляхом утримання пробіотиків у кишечнику. Пребіотики містять речовини (лактозу, інулін, олігосахариди), які активізують розмноження корисної біоти.

### Фізіотерапевтична реабілітація

Фізіотерапевтичний напрям у реабілітації пацієнток після ЗЗОМТ передбачає різні види брудолікування і бальнеотерапії (лікувальні ванни, зрошення), фізіотерапію, рефлексотерапію, лікування зборами лікарських трав, масаж, при цьому перший етап фізіотерапевтичних процедур зазвичай спрямовано на усунення залишкових явищ запалення та профілактику рецидивів (цей етап можливий лише після того, коли пацієнтка входить в повну ремісію і лабораторно підтверджено відсутність збудника ЗЗОМТ); другий етап проводиться через 46 міс із метою ліквідації рубцево-спайкових змін у малому тазі.

Фізіотерапія спрямована на зменшення болю і запалення разом із фармакологічною терапією. В легких і помірних випадках ЗЗОМТ, коли пацієнтка не потребує госпіталізації, можна застосувати знеболювальний метод, наприклад, короткохвильову діатермію.

Після стихання гострих явищ може бути призначено ультразвук, електрофорез міді, цинку, змінне магнітне поле, інфрачервоні промені. В разі хронічного параметриту доцільним є проведення санаторно-курортного лікування, яке рекомендоване тільки в стані ремісії (брудолікування, сірководневі ванни).

Для зменшення болю і набряку, прискорення процесу запалення, сприяння загоєнню тканин із хронічним запаленням можна використовувати короткохвильову діатермію; вона спричиняє посилення кровообігу в цій ділянці шляхом розширення судин, що зумовлює краще загоєння, а також підвищує метаболічну активність ділянки, а це спричиняє отримання більшої кількості поживних речовин, більшу клітинну активність та загоєння, збільшення розтяжності колагену. Такі процеси впливають на відновлення мікроциркуляції у малому тазі, сприяючи в такий спосіб лізису рубцевих тканин, розслабленню скорочених м'язів таза, тазового дна.

Все більше доказів свідчать про те, що дисфункція м'язів тазового дна пов'язана із хронічним тазовим болем. Montenegro та співавт.

виявили значну різницю між поширеністю болю в м'язах тазового дна в жінок із кількома хронічними тазовими болями порівняно зі здоровими жінками. Цей висновок свідчить про зв'язок між наявністю органічного больового стану та болем у тазовому дні. Саме тому частиною лікування є вплив на м'язи тазового дна. Загальні лікувальні заходи передбачають мануальну терапію м'язів тазового дна, біологічний зворотний зв'язок (біологічний зворотний зв'язок ЕМГ і перинеометр Кегеля), електростимуляцію (електроакупунктура, черезшкірна стимуляція великогомілкового нерва), міофасціальне звільнення від хворобливих тригерних точок тазового дна, масаж Тіле тощо.

### Лікування злукових процесів

Слід пам'ятати, що рецидивувальні запалення є дуже поширеною причиною формування злук. Постійне запалення спричиняє розростання рубцевої тканини в ділянці малого таза, часто навколо фаллопієвих труб або яєчників, зумовлюючи розвиток хронічного болю та безпліддя. Застосування знеболювальних препаратів у такому випадку є тимчасовим заходом, оскільки без розсічення злук досягти стійкого знебоління не виходить.

Один із найпоширеніших способів боротьби зі злуковою хворобою – хірургічне розсікання злук. Багато хірургів зазначають, що це не є остаточним рішенням і часто спричиняє нові операції, оскільки саме хірургічне втручання також сприяє розвитку злук. Упровадження лапароскопічної хірургії надає надію на сприятливіший результат втручання. За даними Operative Laparoscopy Study Group, утворення нових спайок після оперативної лапароскопії відбувається лише в 12% випадків порівняно із 50-93% після лапаротомних операцій.

Однак, за останніми повідомленнями, навіть застосування мініінвазивних лапароскопічних технологій, хоча й зменшує частоту спайкоутворення, але не дозволяє повністю уникнути формування спайок, імовірність утворення яких збільшується з розширенням обсягу адгезіолізису при оперативній лапароскопії.

### Психотерапевтична реабілітація

До психотерапевтичної реабілітації належать навчання когнітивним стратегіям подолання, планування та стимулювання вправ і діяльності. Управління болем і когнітивні стратегії подолання мають передбачати знання про те, як психологічні фактори, як-от пов'язані з болем страх і тривога, можуть вплинути на сексуальну функцію й сприйняття болю під час статевого акту, а також інші дії, за яких пацієнтки можуть повідомляти про біль. Управління болем має також включати навчання пацієнток важливості планування та стимулювання вправ і діяльності. Мета полягає у тому, щоб надати хворим можливість регулювати свою активність для досягнення схожого обсягу щодня.

Гіперактивні пацієнтки можуть відчувати постійний біль із загостреннями, які називаються спалахами, тоді як інші можуть відчувати постійний біль із загостреннями, пов'язаними з мінімальною активністю. Крім того, терапія може включати навчання вульводинії, диспареунії (болісного статевого акту), розслабленню м'язів, вправам Кегеля та розширенню піхви.

Підготував **Олександр Соловійов**

M.T. Recto, M.T. Gabriel, K. Kulthanan і співавт.

# Вибір оптимального антигістамінного препарату II покоління для лікування алергічного риніту та кропив'янки

**Алергічні захворювання (АЗ) включають низку патологічних станів, у т. ч. алергічний риніт (АР), алергічну астму, atopічний дерматит, контактні та харчові алергії. Формою алергічної відповіді також може бути кропив'янка. Загальносвітова поширеність АЗ становить до 30%.**

Відповідно до рекомендацій ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma), АР розподіляють за частотою виникнення симптомів на інтермітуючий (симптоми спостерігаються протягом <4 днів/тиж) і персистуючий (симптоми наявні протягом >4 днів/тиж у більш ніж 4 послідовних тижнях), а також за інтенсивністю симптомів на легкий, помірно тяжкий і тяжкий. Своєю чергою, кропив'янку розподіляють на спонтанну, в т. ч. гостру спонтанну (тривалість висипів становить <6 тиж) і хронічну спонтанну (тривалість висипів складає >6 тиж), а також фізичну (за рекомендаціями Європейської академії алергології та клінічної імунології, Глобальної європейської спілки алергії та астми, Європейського дерматологічного форуму, Світової організації алергії, EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO).

АЗ чинять потужний несприятливий соціоекономічний вплив за рахунок зниження працездатності та якості життя пацієнтів. У Євросоюзі працівник з АЗ має симптоми в середньому протягом 51 робочого дня на рік, що значно перешкоджає виконанню робочих обов'язків і супроводжується частою відсутністю на робочому місці (Zuberbier T. et al., 2014). Персистуючий АР може перешкоджати рутинній денній активності впродовж усього року. Дослідження С.Н. Katelaris і співавт. (2011) виявило, що в 42% пацієнтів з АР порушується сон, а 38% відзначають помірний або виражений несприятливий вплив на якість життя. Відповідно до опитування, хворі з хронічною кропив'янкою також висловлюють незадоволеність тривалістю та якістю сну, своїм фізичним станом, стресостійкістю, настроєм (Balardini I. et al., 2003).

За рекомендаціями ARIA та EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO, першою лінією лікування персистуючого АР і хронічної кропив'янки є Н<sub>1</sub>-гістаміноблокатори (Н<sub>1</sub>ГБ), які протидіють ефектам гістаміну та чинять протизапальну дію (Vena G.A. et al., 2008). Перевагу слід надавати Н<sub>1</sub>ГБ II покоління, оскільки їм притаманні сприятливі відношення ефективності/безпеки, відсутність антихолінергічних і седативних побічних ефектів, а також краща фармакокінетика порівняно з препаратами I покоління (Bousquet J. et al., 2001; Zuberbier T. et al., 2014; Slater J.W. et al., 1999). Обираючи фармакотерапію АЗ, слід враховувати не лише дієвість та безпеку застосування, а й фармакоекономічну доцільність, уподобання пацієнта, цілі лікування, очікувану прихильність до терапії, тяжкість хвороби, рівень її контролю, наявність коморбідних станів.

Консенсус експертів (дерматологів, оториноларингологів, алергологів) під час письмового опитування охарактеризував основні профілі пацієнтів з АР і кропив'янкою, а також фактори, які впливають на вибір препарату (табл.).

Ключовий фактор	АР	Кропив'янка
Профіль пацієнта та асоційовані симптоми	Вік Тривалість та тяжкість симптомів Коморбідні стани Вживання інших препаратів Сімейний анамнез алергопатології	Вік Наявність та тяжкість симптомів Коморбідні стани Вживання інших препаратів
Фактори у встановленні діагнозу	Результати прик-тесту Наявність клінічних симптомів Попередній досвід вживання антигістамінних препаратів	Клінічний анамнез Тригерні чинники Попередній досвід вживання антигістамінних препаратів
Фактори в лікуванні	Тяжкість хвороби Вік Коморбідні стани Вагітність та годування груддю	Тяжкість хвороби Уподобання пацієнта Коморбідні стани Вагітність та годування груддю
Важливість уподобання пацієнта	Застосування неседативних антигістамінних препаратів і неантихолінергічних антигістамінних препаратів зі швидким початком дії Доступні антигістамінні препарати без побічних ефектів і з мінімумом лікарських взаємодій	

Наведені профілі пацієнтів (вік, наявні симптоми, їхня тяжкість та регулярність, наявність ураження печінки і нирок, супутні хвороби, вагітність, сімейний анамнез АЗ) впливають на ухвалення клінічних рішень. Наприклад, відповідно до рекомендацій EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO, вагітні повинні отримувати лише Н<sub>1</sub>ГБ II покоління, а пацієнтам з очікуваною низькою прихильністю доцільно призначити препарати для вживання 1 р/день.

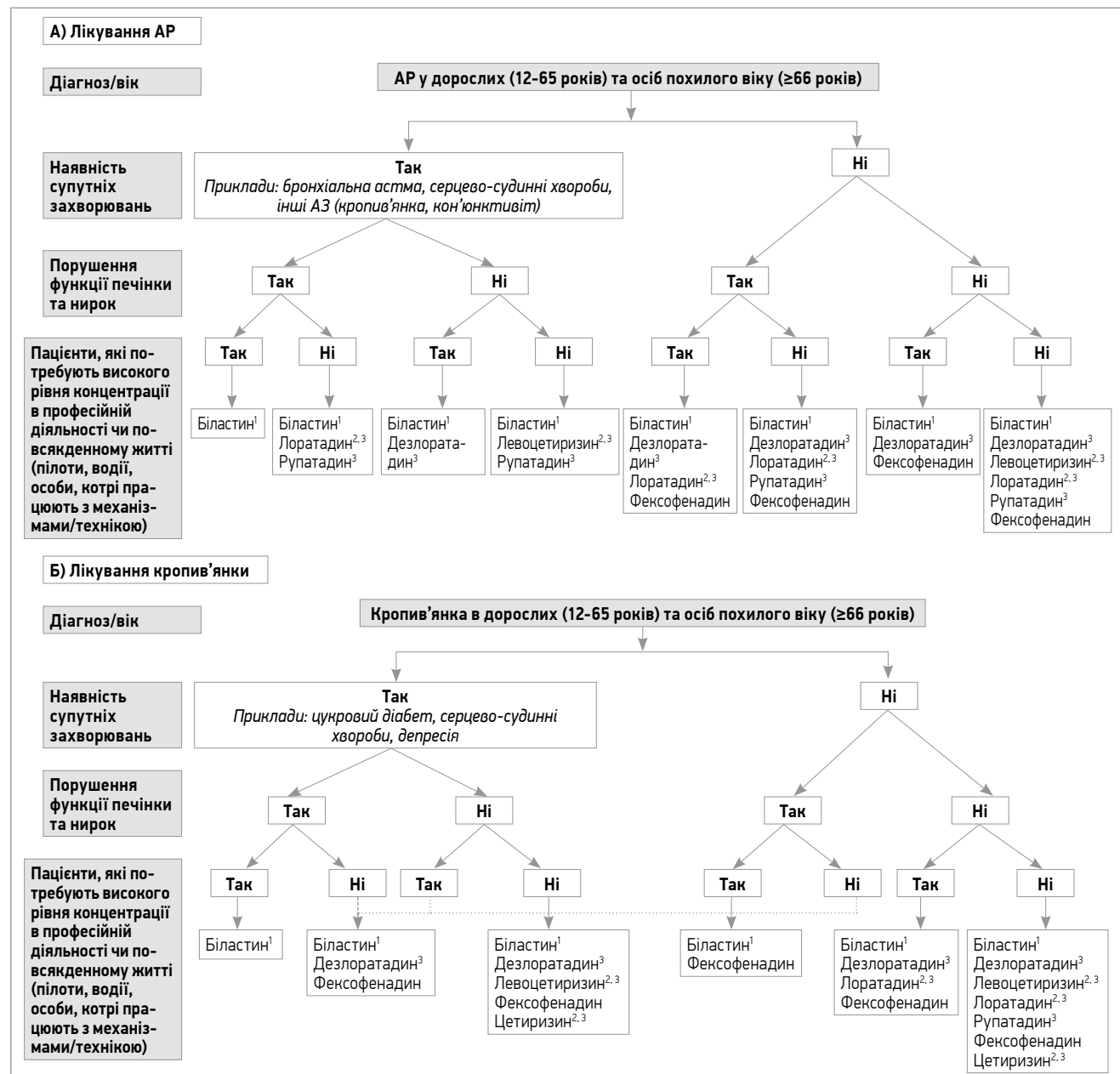


Рис. Алгоритм вибору антигістамінних препаратів II покоління для лікування АР і кропив'янки на основі профілів пацієнтів та рекомендацій ARIA, EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO

Примітки: препарати наведено за алфавітним порядком; 1 – антигістамінний засіб, якому слід надавати перевагу в пацієнтів із серцево-судинними хворобами та в осіб, що вживають алкоголь; 2 – препарат категорії В щодо вагітності за FDA (може використовуватися, якщо це точно необхідно); 3 – слід бути обережним при застосуванні в осіб похилого віку.

Обов'язково слід враховувати і спосіб життя та уподобання самих пацієнтів: особи з активним способом життя віддають перевагу неседативним препаратам зі швидким початком дії для вживання 1 р/день, але іноді менш активні хворі обирають прийом седативних антигістамінних засобів на ніч. За даними опитування також виявлено, що пацієнти нерідко припиняють приймати призначені препарати, якщо не відчувають негайного покращення, хоча для зменшення вираженості симптомів необхідний постійний прийом антигістамінних препаратів протягом щонайменше 2 тиж. Загалом тривалість лікування АР і кропив'янки за допомогою антигістамінних препаратів II покоління зазвичай триває від 2 тиж до >1 року залежно від тяжкості симптомів. У разі відсутності покращення через 1-4 тиж можна підвищувати дозу.

Обираючи Н<sub>1</sub>ГБ II покоління, більшість (90%) опитаних лікарів вважають найважливішими аспектами ефективність та безпеку препарату, 60% – відсутність здатності спричинити седацію, а також порушувати психомоторні функції, 50% – спосіб життя пацієнта і прихильність до лікування. Лікарі також відзначили, що більшість хворих потребують неседативних препаратів, оскільки ведуть активний спосіб життя, який вимагає швидких психомоторних реакцій, а також займаються спортом.

70% опитаних лікарів підкреслили такі переваги антигістамінних препаратів II покоління, як відсутність седативного ефекту, застосування 1 р/день та швидкий початок дії. Крім того, новіші антигістамінні засоби рідше зумовлюють антихолінергічні прояви та мають менше лікарських взаємодій, характеризуються більшою тривалістю ефекту та чинять протизапальний вплив.

Отже, властивостями ідеального антигістамінного препарату є хороший баланс між ефективністю та безпекою, прийом 1 р/день, відсутність побічних проявів (насамперед седації), лікарських взаємодій. Відповідно до цих критеріїв, препаратом вибору для лікування як АР, так і кропив'янки є біластин.

З огляду на вищезазначені фактори та рекомендації ARIA, EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO, запропонований алгоритм підбору антигістамінних засобів (рис.). Найуніверсальніший препарат для дорослих та осіб похилого віку – біластин, оскільки він є дієвим і безпечним у різних підгрупах пацієнтів: при АР і кропив'янці, супутніх хворобах, ураженні печінки та нирок, а також для осіб, професійна діяльність яких потребує високого рівня концентрації.

Опитування показало, що деякі лікарі загальної практики все ще призначають Н<sub>1</sub>ГБ I покоління. Оскільки саме ці фахівці найчастіше ведуть пацієнтів з АР, важливо заохочувати їх призначити препарати II покоління відповідно до сучасних рекомендацій. Отже, препаратом вибору є біластин, який має низку сприятливих властивостей і характеристик. Це відповідає нещодавньому огляду X. Wang і співавт. (2016), які стверджують, що цей препарат має найбільшу кількість бажаних для сучасного антигістамінного препарату ознак відповідно до міжнародних рекомендацій ARIA порівняно з іншими Н<sub>1</sub>ГБ II покоління. Із цим висновком погоджуються й інші автори, які вважають біластин ідеальним антигістамінним засобом у випадку складної для лікування кропив'янки (Church M.K., Labeaga L., 2017).

Усі антигістамінні препарати II покоління є неседативними, однак біластин (найновіший неседативний засіб) має один із найнижчих показників захоплення гістамінових рецепторів у мозку порівняно з іншими засобами (Farre M. et al., 2014; Jauregui I. et al., 2016). Нещодавні дослідження також продемонстрували, що біластину властиве оптимальне співвідношення користь/ризик, а також що завдяки відсутності седативного впливу біластин відповідає вимогам безпеки для водіїв, які потребують антигістамінної терапії (Jauregui I. et al., 2016).

Автори дійшли висновку, що важливо проводити навчання щодо лікування АЗ (насамперед серед сімейних лікарів і пацієнтів). Вибір фармакотерапії АЗ має ґрунтуватися на профілі пацієнта та враховувати сучасні рекомендації. Наявність на ринку значної кількості різних антигістамінних засобів надає лікарям можливість підібрати оптимальний препарат для полегшення симптомів і покращення якості життя пацієнта. Перевагу доцільно надавати біластину як високоефективному засобу, який добре переноситься і не спричиняє седації.

Препарат біластину Ніксар® (фармацевтична компанія «Берлін-Хемі Менаріні», Німеччина) добре відомий вітчизняним лікарям і випробуваний у реальних клінічних умовах України. Нещодавно на фармацевтичному ринку було впроваджено нову форму Ніксару – таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (ТДРП). Ця лікарська форма протягом останніх двох декад привертає все більше уваги, оскільки дозволяє покращити прихильність до лікування, а також надає можливість легко приймати препарат особам похилого віку, дітям, пацієнтам з інсультом. Водночас застосування ТДРП полегшує лікування тяжких лежачих пацієнтів та осіб, які подорожують і мають обмежений доступ до питної води (Kuchekar B.S. et al., 2003). Крім того, швидше та потужніше всмоктування активної речовини із прегастральних відділів травного тракту підвищує біодоступність препарату, а відтак, і його ефективність (Bradoo R. et al., 2001), водночас покращуючи показники безпеки за рахунок усунення імовірності вдихання таблеток під час ковтання (Indurwade N. et al., 2002). Швидке всмоктування, стрімкий початок дії та відсутність втрат активної речовини завдяки прегастральному всмоктуванню виводять ТДРП на провідні позиції серед інноваційних лікарських форм (Hannan P.A. et al., 2016). Ніксар® у формі ТДРП у дозі 10 мг призначений для застосування в дітей віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. У масштабному рандомізованому клінічному дослідженні застосування біластину в дозі 10 мг у дітей віком 2-11 років з алергічним ринокон'юнктивітом і хронічною кропив'янкою продемонструвало профіль безпеки, аналогічний із плацебо (Novak Z. et al., 2016).

Recto M.T., Gabriel M.T., Kulthanan K. et al. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. Clin. Mol. Allergy. 2017; 15: 19.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук



# НІКСАР®

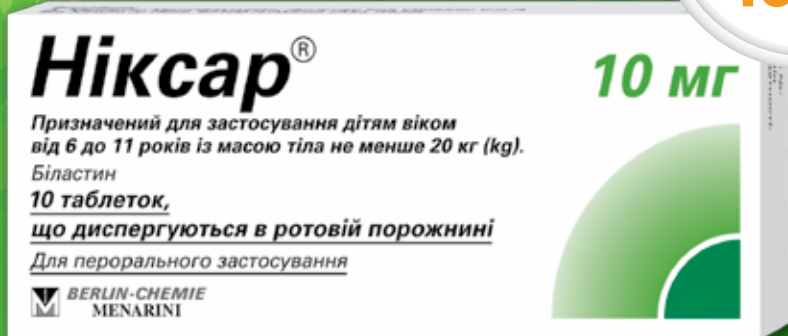
Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки 1,+ , 2, ++

Тепер доступний у таблетках, що диспергуються в ротовій порожнині<sup>1</sup>

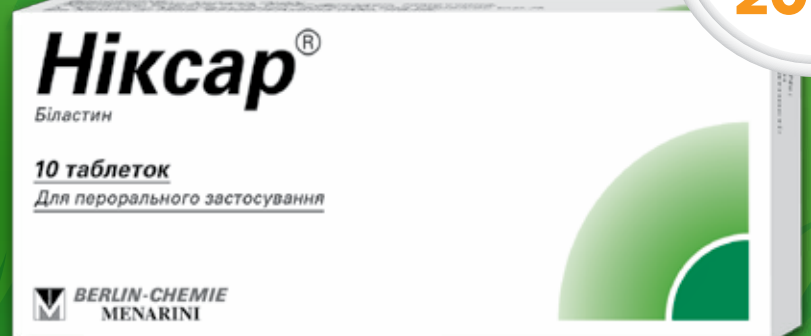


1  
таблетка  
НА ДОБУ  
10 мг<sup>1</sup>

1  
таблетка  
НА ДОБУ  
20 мг<sup>2</sup>



від 6 до 11 років<sup>1</sup>



з 12 років<sup>2</sup>

**Біластин 1 раз на добу для дітей (10 мг<sup>1,+</sup>), підлітків та дорослих (20 мг<sup>2,++</sup>)**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробники. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місце знаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. В'яз Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01.

Ніксар® 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції. Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг: 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Місце знаходження. В'яз Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг затверджений Наказом МОЗ від 16.05.2022 №814 Р. П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® затверджено Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. № UA/13866/01/01. \* для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу! \*\* для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу!.

UA\_NIX-012-2023\_V1\_Print. Затверджено 26.05.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні:  
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**