

# УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний загальномедичний журнал

**Ukrainian Medical Journal**

Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)

1680-3051 (Online)

**Засновник і видавець**

ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

**Співзасновник**

Національний університет

охорони здоров'я України

імені П.Л. Шупика

Виходить 6 разів на рік

Заснований у жовтні 1997 р.

**№ 6 (146) 2021**

**Затверджено**

Вченою радою Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Протокол № 10 від 08.12.2021 р.

**Редакційна колегія:**

Зозуля Іван Савович

(головний редактор) (Україна)

Березін Олександр Євгенійович (Україна)

Валіпур Аршанг (Австрія)

Гіббс Тревор (Великобританія)

Губергіці Наталя Борисівна (Україна)

Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)

Логановський Костянтин Миколайович (Україна)

Фльор-Генрі П'єр (Канада)

**Редакційна рада:**

Губенко Віталій Павлович (Україна)

Коваленко Володимир Миколайович (Україна)

Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)

Корнацький Василь Михайлович (Україна)

Морозова Ольга Григорівна (Україна)

Негріч Тетяна Іванівна (Україна)

Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)

Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)

Слонецький Борис Іванович (Україна)

Соколова Лариса Іванівна (Україна)

**Завідуюча редакцією**

Хоморецька Івета Борисівна

**Editorial board:**

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)

Berezin Alexander E. (Ukraine)

Valipour Arschang (Austria)

Gibbs Trevor (Great Britain)

Gubergits Natalya B. (Ukraine)

Ivanov Dmitry D. (Ukraine)

Loganovsky Konstantin N. (Ukraine)

Flor-Henry Pierre (Canada)

**Editorial council:**

Gubenko Vitaly P. (Ukraine)

Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)

Kozyolkin Olexander A. (Ukraine)

Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)

Morozova Olga G. (Ukraine)

Nehrych Tetyana I. (Ukraine)

Nicolaides Andrew N. (Cyprus)

Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)

Slonetsky Boris I. (Ukraine)

Sokolova Larisa I. (Ukraine)

**Executive editor**

Khomoretskaya Iveta B.

Київ • МОРІОН • 2021

## ПОДІЇ ТА КОМЕНТАРІ

З Новим роком та Різдва Христовим! ..... 3

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Гострий фарингіт: роль та ефективність місцевої терапії  
О.І. Осадчий ..... 5

Що кажуть експерти з Франції про остеоартрит?  
А.Р. Хиць ..... 11

Нейрокогнітивні порушення після COVID-19 ..... 17

Епілепсія, мігрень, гіперкінези: механізм-індукована симптоматична терапія  
Ю.В. Жарікова ..... 21

Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування  
А.Р. Хиць ..... 27

Переваги застосування місцевої форми естрогенів у лікуванні сечостатевого  
синдрому менопаузи  
О.В. Попков ..... 31

Сучасні можливості тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів  
із остеоартритом  
А.Р. Хиць ..... 37

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нетрадиційні методи в лікуванні аномальних маткових кровотеч у дівчат  
Г.М. Абабкова, Ю.Г. Боярин ..... 41

Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним  
захворюванням легень  
І.Я. Господарський, Н.І. Рега, Х.О. Господарська ..... 45

Зменшення маси тіла у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла  
та ожирінням: ефективність та безпека ліраглутиду ..... 49

Міорелаксанти центральної дії: роль і місце в лікуванні болю у спині  
О.Я. Міщенко, Н.В. Бездітко ..... 55

Аналіз доказовості результатів дослідження застосування препарату Амідон®  
Макс у лікуванні COVID-19 порівняно з плацебо  
П.М. Бабіч ..... 60

Вплив дапагліфлозину на симптоми, функціональний статус та якість життя  
пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду ..... 63

Резистентність бактерій до хлоргексидину, який використовують  
у хірургічній стоматології  
А.Г. Салманов, Т.П. Бондар, В.Д. Чопчик ..... 69

Тривожні та депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак  
С.О. Макаров ..... 73

## ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Досвід використання фототерапії при лікуванні атипичних форм червоного  
плоского лишая  
М.М. Чемерис, А.А. Дехтярчук ..... 77

Гонартроз: поширеність та диференційний підхід до ендопротезування  
Т.І. Осадчук, А.В. Калашніков, О.В. Хиць ..... 80

Нетипові прояви хвороби Вільсона — Коновалова (клінічний випадок)  
О.Д. Шульга, В.А. Гриб, О.А. Юрко, П.В. Потапович,  
М.Ю. Купновицька-Сабадош ..... 85

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

Пам'яті видатного вченого П.В. Волошина ..... 88

EVENTS AND COMMENTS

Merry Christmas and Happy New Year! ..... 3

FOR A MEDICAL PRACTITIONER

Acute pharyngitis: the role and effectiveness of local therapy  
O.I. Osadchy ..... 5

What do French experts say about osteoarthritis?  
A.R. Khyts ..... 11

Neurocognitive disorders after COVID-19 ..... 17

Epilepsy, migraine, hyperkinesis: mechanism-induced symptomatic therapy  
Iu.V. Zharikova ..... 21

Cognitive impairment: early diagnosis and features of treatment  
A.R. Khyts ..... 27

Benefits of topical estrogen in the treatment of urogenital menopause syndrome  
O.V. Popkov ..... 31

Modern possibilities of long-term therapy of pain syndrome in patients with osteoarthritis  
A.R. Khyts ..... 37

RESEARCH ARTICLE

Unconventional methods in the treatment of abnormal uterine bleeding in girls  
G.M. Ababkova, Yu.G. Boyarin ..... 41

Modern approaches to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease  
I.Ya. Hospodarsky, N.I. Rega, Kh.O. Hospodarska ..... 45

Weight loss in adult patients with overweight and obesity: efficacy and safety of liraglutide ..... 49

Central muscle relaxants: role and place in the treatment of back pain  
O.Ya. Mishchenko, N.V. Bezditko ..... 55

Evidence analysis of the results of the study of the use of the drug Amizon® Max in treatment of COVID-19 compared with placebo  
P.M. Babich ..... 60

Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction ..... 63

Bacterial resistance to chlorhexidine in surgical dentistry  
A.G. Salmanov, T.P. Bondar, V.D. Chopchik ..... 69

Anxiety and depressive disorders in patients with systemic lupus erythematosus  
S.O. Makarov ..... 73

CASE REPORT IN CLINICAL PRACTICE

Experience of using the photosystem in the treatment of atypical forms of herpes zoster  
M.M. Chemeris, A.A. Dekhtyarchuk ..... 77

Gonarthrosis: prevalence and differential approach to endoprosthesis  
T.I. Osadchuk, A.V. Kalashnikov, O.V. Khyts ..... 80

Atypical manifestations of Wilson — Kononov disease (clinical case)  
O.D. Shulga, V.A. Gryb, O.A. Yurko, P.V. Potapovych,  
M.Yu. Kupnovytska-Sabadosh ..... 85

EDITORIAL INFORMATION

In memory of the outstanding scientist P.V. Voloshin ..... 88

# УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

**Свідоцтво про державну реєстрацію**

КВ № 24877-14817 ПР  
від 07.05.2021 р.

**Атестовано**

Атестаційною колегією  
Міністерства освіти і науки України

Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України від 17.03.2020 р. № 409 журнал включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б»)

**Адреса редакції та видавця:**

02140, Київ-140,  
просп. М. Бажана, 10А  
Тел./факс: (044) 585-97-10  
(багатоканальний)

Поштова адреса:  
01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

E-mail: PUBLIC@MORION.UA

Internet: www.umj.com.ua

Підписано до друку 24.12.2021 р.  
Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.

Папір крейд. матовий.

Ум. друк. арк. 10,23.

Обл.-вид. арк. 13,88.

Загальний наклад 30 000 прим.

Зам. № 83.

Видруковано у ТОВ «ОКСІ ПРІНТ»

Адреса: 08072, Київська обл.,

Макарівський р-н, с. Бишів,

вул. Київська, 1В

Передплатити

«УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС»

можна в будь-якому поштовому відділенні.

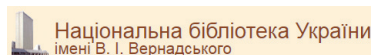
Передплатний індекс — 48348.

**Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.**

**Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.**

**Знаком □ помічено матеріали, що публікуються на правах реклами.**

© ТОВ «МОРІОН», 2021





### Шановні колеги та читачі журналу «Український медичний часопис»!

Прийміть найщиріші вітання з прийдешнім Новим роком та Різдвом Христовим!

Бажаю вам міцного здоров'я, надії та добробуту. Щоб ваші серця були сповнені теплом та турботою в родині.

Висловлюю слова вдячності нашим медикам. Усім — незалежно від фаху та займаної посади. Подяка за кожне врятоване життя, самопожертву та відданість професії! Завдяки вашому професіоналізму та витримці мільйони українців одужали, з'явилися на світ, отримали другий шанс на життя під час пандемії.

З Новим 2022 роком та Різдвом Христовим!

**Міністр охорони здоров'я України  
Віктор Ляшко**



### Шановні читачі журналу «Український медичний часопис», колеги!

Від імені редакційної колеги та редакційної ради вітаю вас із Новим 2022 роком та світлим святом Різдва Христового! Бажаю вам міцного здоров'я, щастя, добробуту і довгих років життя! І, незважаючи на скрутну епідеміологічну ситуацію, викликану поширенням пандемії коронавірусної хвороби, бажаю вам радісно зустріти Новий рік, відсвяткувати Різдво Христове і впевнено увійти у прийдешній рік. Нехай Новий рік подарує вам впевненість у майбутньому та успішне досягнення поставленої мети!

Рік, який минає, видався складним. Він потребував максимальної мобілізації наших зусиль на боротьбу із поширенням пандемії COVID-19. Саме завдяки вашій, дорогій медики, самовідданій праці, стало можливим призупинити жакливу ходу поширення пандемії в Україні. «Український медичний часопис», як завжди, намагався бути вам добрим помічником та радником. Сподіваюся, що наш журнал корисний для вас, дорогі читачі. Хочу заповнити, що і в Новому 2022 році редакційна рада і колектив редакції докладатимуть максимум зусиль, аби така необхідна кожній людині ваша праця ширше висвітлювалася на шпальтах видання, а досягнення вітчизняної медицини не губилися у вирі повсякденного буття. Колектив журналу докладатиме максимум зусиль, аби інформація, яку ви зможете отримати зі шпальт «Українського медичного часопису», найбільш повно відтворювала стан розвитку сучасної української та загальносвітової медичної науково-практичної думки. Не забуваємо також про підвищення вашого фахового рівня, продовжуючи наш освітній проєкт «Академія — дистанційне навчання online», який дав змогу десяткам тисяч українських лікарів отримати сертифікат про проходження дистанційного навчання, що значно підвищило ефективність та якість безперервного професійного розвитку лікарів на базі Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. І у новому році редакція нашого журналу продовжуватиме розпочату роботу з підвищення фахової майстерності наших читачів, щоб отримана інформація надихала вас на нові здобутки. Ми також завжди раді зворотному зв'язку! А отже, запрошуємо усіх вас до співпраці, публікацій наукових робіт, статей, рецензій, а також особистих відгуків, викладення свого бачення у коментарях.

З Новим 2022 роком та Різдвом Христовим!

**Головний редактор журналу  
«Український медичний часопис», доктор медичних наук,  
професор кафедри медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я  
України імені П.Л. Шупика, заслужений діяч науки і техніки України  
Іван Зозуля**

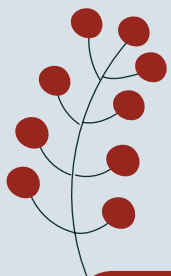
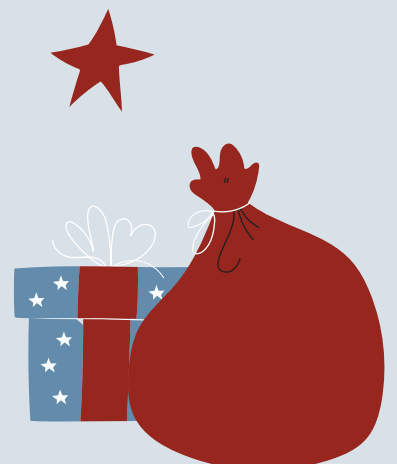


### Шановні медичні працівники!

Щиро вітаю Вас з прийдешнім Новим роком та Різдвом Христовим. 2021 рік був сповнений викликів, з якими наша держава не впоралася б без вашої відданої щоденної праці. Ви рятуєте людей, піклуєтеся про хворих та повертаєте пацієнтів до активного, щасливого життя.

Цьогоріч хочу побажати вам здоров'я та радості, миру, можливості проводити більше часу з рідними й дорогими серцю людьми. Бажаю вам сил та натхнення. Нехай прийдешній рік буде щедрим на щасливі дні та приводи для по-дитячому щирих посмішок!

**З глибокою повагою Іван Сорока, президент  
Українського медичного клубу**



# ВИ ПІКЛУЄТЕСЯ ПРО СВОЇХ ПАЦІЄНТІВ МИ ДОЛАЄМО СИМПТОМИ ЗАСТУДИ ТА ГРИПУ

## НУРОФЕН® КОЛД & ФЛЮ

- Унікальна комбінація ібупрофен + фенілефрину гідрохлорид
- Діє на джерело появи симптомів – запалення та набряк<sup>1</sup>



ЗНИЖУЄ  
ТЕМПЕРАТУРУ



УСУВАЄ БІЛЬ  
ТА ЛОМОТУ  
В ТІЛІ



УСУВАЄ НЕЖИТЬ,  
ЗАКЛАДЕНІСТЬ  
НОСУ



УСУВАЄ  
ГОЛОВНИЙ  
БІЛЬ

НЕ ВИКЛИКАЄ  
СОНЛИВІСТЬ

**НУРОФЕН®**  
БЕРЕМО БІЛЬ ТА ЖАР НА СЕБЕ



### МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Реклама лікарського засобу: НУРОФЕН® КОЛД&ФЛЮ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/5 мг, РП UA/17937/01/01 наказ МОЗ №535 від 25.02.2020. 1. Eccles R. Mechanisms of symptoms of the common cold and influenza. Br J Hosp Med (Lond). 2007;68(2):71-75. Виробник: Реккітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Велика Британія. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: contact\_ua@gb.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Дата випуску: 12.2021.



# Гострий фарингіт: роль та ефективність місцевої терапії

**О.І. Осадчий**

Редакція журналу «Український медичний часопис»

**Анотація.** Гострий фарингіт — одне з найпоширеніших захворювань верхніх дихальних шляхів. Основною причиною звернень хворих до сімейного лікаря є біль у горлі, лікування якого в більшості випадків може бути на 100% ефективним за рахунок призначення місцевого лікування із застосуванням знеболювальних та протизапальних засобів. Саме вони забезпечують швидке втамування болю, зменшення локального запально-набрякового стану слизової оболонки без ризику розвитку бактеріальної резистентності. У запропонованій статті представлені відповіді на запитання, як і коли доцільно проводити таке лікування.

**Ключові слова:** гострі респіраторні захворювання, біль у горлі, антибіотикорезистентність, флурбіпрофен, Стрепсілс® Інтенсив.

## Актуальність проблеми

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) — найбільш поширена інфекційна патологія дихальних шляхів у людей, яка становить певну проблему як у соціальному, так і в медичному плані. ГРЗ відрізняються сезонним підвищенням — переважно у весняно-осінній період, мають вірусно-бактеріальну етіологію, спільні епідеміологічні ознаки поширення та патогенез із розвитком локального ураження верхніх дихальних шляхів різного ступеня вираженості та клінічних ознак респіраторного синдрому на тлі ларингіту, тонзиліту, фарингіту чи бронхіту.

Етіологічний чинник захворювання досить різноманітний. Перш за все це віруси (їх налічують понад 300 серед збудників) та бактерії: легіонели, менінгококи, стрептококи, стафілококи, рикетсії, мікоплазми, хламідії та спірохети. Таке розмаїття збудників, що спричиняє запалення верхніх дихальних шляхів, зазвичай перешкоджає своєчасній їх ідентифікації, що неминуче впливає на вибір лікувальної тактики, особливо у разі бактеріальної етіології захворювання та необхідності призначення антибактеріальної терапії. Однак варто зауважити, що лише у 15–30% хворих збудник має бактеріальне походження.

Серед особливостей перебігу ГРЗ — практично однакова клінічна картина для багатьох захворювань, що також перешкоджає проведенню диференційної діагностики. Водночас такий симптом, як біль у горлі, є доволі поширеною скаргою у багатьох хворих. Саме біль у горлі є однією з найчастіших причин звернення за медичною допомогою до сімейного лікаря або педіатра. Необхідно брати до уваги, що ГРЗ становлять 70% від усіх звернень за допомогою на первинній ланці.

І ще: біль у горлі — найбільш поширена причина призначення антибіотиків у світі, попри те що переважна більшість ГРЗ має вірусну етіологію — майже у 85–90% випадків! У більшості пацієнтів хвороба має схильність до самообмеження та не потребує антибактеріального лікування [1–3].

Ситуація, з огляду на стрімкий і неконтрольований розвиток антибіотикорезистентності у світі, доволі серйозна. Водночас необхідність своєчасності та виправданого призначення антибіотиків, аби уникнути розвитку фатальних ускладнень ГРЗ у хворого, на сьогодні є проблемою не вирішеною і доволі суперечливою в плані однозначних рекомендацій в експертному середовищі. Необхідно також брати до уваги, що серед тих, хто має бактеріальний чинник розвитку гострого фарингіту — переважно діти, збудником є  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*), який часто асоціюється з розвитком ревматичної лихоманки та ймовірністю ускладнень із розвитком ревматичної хвороби серця чи гострого гломерулонефриту [4–8]. На щастя, частота такого ускладнення становить не більше ніж 1 на 100–200 випадків гострої ревматичної лихоманки, правда, цей показник характерний лише для країн із достатнім рівнем економіч-

ного розвитку та сучасним рівнем медичного обслуговування населення. Таким чином, маємо ситуацію, де, аби уникнути ймовірного розвитку ускладнень у менше ніж 15% пацієнтів, більшу їх частину наражаємо на небезпеку призначення неідеальної і водночас небезпечної антибактеріальної терапії, що шкідливо для хворого і головне — сприяє підвищенню антибактеріальної резистентності хвороботворних бактерій у глобальному масштабі. У більшості випадків ситуації може зарадити призначенням місцевого лікування, спрямованого на зменшення вираженості болю та локального запально-набрякового стану слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

**Таким чином, метою цього огляду стала низка питань, на які щодня шукає відповідь лікар первинної ланки, стикаючись із хворими на ГРЗ, а саме:**

1. Коли і як призначати антибактеріальні препарати хворим на ГРЗ з огляду на ризик розвитку антибіотикорезистентності в Україні і світі?
2. Який алгоритм призначення антибіотиків хворим на ГРЗ та їх раціональне застосування?
3. Яка роль місцевого лікування, зокрема ефективність та безпека нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) місцевої дії?

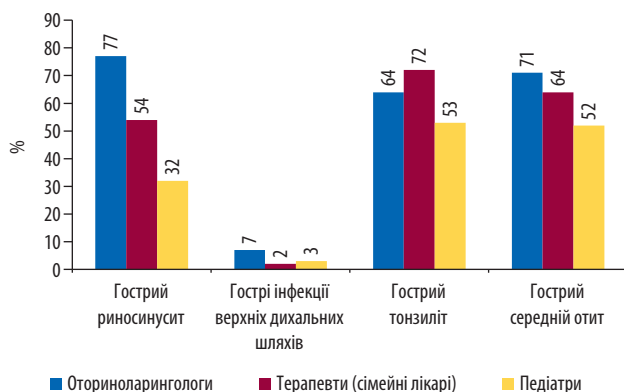
## ГРЗ: раціональне застосування антибіотиків та зниження ризику розвитку антибіотикорезистентності

Сучасна лікувальна практика без застосування антибактеріальних засобів практично не уявляється. Ясна річ, що в цьому вбачається позитив. За час винайдення та широкого застосування антибіотиків людство забуло про трагічність таких захворювань, як туберкульоз, пневмонія, шлунково-кишкові інфекції та венеричні захворювання. Усі вони, здається, залишилися в далекому минулому. Однак невинувато широке та нераціональне застосування антибактеріальних препаратів призвело до загрозливої ситуації — формування резистентності мікроорганізмів до більшості з відомих протимікробних засобів. На сьогодні оберти формування антибіотикорезистентності набули масштабу «пандемії» з ознаками соціально-економічної катастрофи. Резистентність до відомих і ще досить ефективних протимікробних засобів набула загрозливих масштабів. Попри те що процес є природним, внаслідок нераціонального застосування антибіотиків відбувається селекція резистентних штамів, які можуть легко набувати нові механізми резистентності і поширюватися серед госпіталізованих хворих, а також поза межі стаціонару, знижуючи ефективність лікування та збільшуючи госпітальні затрати на процес реабілітації хворих. Зусилля, спрямовані на виділення нових антибактеріальних препаратів, не увінчалися бодай мінімальними обнадійливими результата-

ми, а отримані препарати лише були модифікацією вже відомих. Майже всі нові антибіотики, які були випущені в обіг в останні десятиліття, є різновидами класів антибіотиків, відкритих ще до 1980-х років. Згідно з даними нової Глобальної системи нагляду за резистентністю до протимікробних препаратів (Global antimicrobial resistance surveillance system — GLASS) Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 500 тис. осіб з підозрою на бактеріальну інфекцію у 22 країнах зіштовхнулися зі стійкістю до антибіотиків виявлених збудників. Раціональне та пацієнтоорієнтоване лікування з дотриманням суворих вимог до призначення антимікробних препаратів може стати на заваді подальшому розвитку антибіотикорезистентності у світі і в Україні зокрема [9, 10].

В Україні відмічають суттєво велику частку госпіталізацій з приводу захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, а також туберкульозу — близько 15,2% у структурі госпіталізованих, що значно вище, ніж у сусідніх країнах. У структурі первинної дитячої захворюваності хвороби дихальних шляхів також займають головне місце. Усі зазначені стани традиційно мають лікувальну тактику, де антибіотики займають провідну позицію. Призначення антибіотиків за нозологічними формами та їх частка у структурі лікування за нозологіями ГРЗ наведена на малюнку.

**Малюнок** Частка призначення антибіотиків за нозологіями за спеціальностями лікарів [11]



ГРЗ становлять близько 70–75% усіх звернень до дільничного лікаря, а біль у горлі — основна причина призначення антибактеріальних препаратів 85% пацієнтів, що звернулися на первинну ланку медичної допомоги. Головною причиною зазвичай є гострий фарингіт — одне з найчастіших захворювань носоглотки. Попри те що бактеріальним збудником доволі часто може бути  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А, його причетність до розвитку гострого фарингіту вдається встановити лише у 30% дітей та 10% дорослих. Тобто лише у 10% випадків призначення антибактеріальної терапії є кроком цілком виправданим, оскільки знижує ризик розвитку ревматичної лихоманки, запобігає формуванню інтоксикаційного синдрому, скорочує тривалість перебігу захворювання та знижує ризик розвитку ревматичної хвороби серця.

Однак, попри користь застосування антибактеріальної терапії для попередження розвитку небезпечних ускладнень у лікуванні гострого фарингіту, цей крок не завжди виправданий. Застосування антибіотиків рекомендується проводити особливо виважено і лише у випадку доведеної необхідності. Незважаючи на таку пересторогу, антибіотики є у переліку першочергового призначення у половині візитів хворих до сімейного лікаря. Однак у більшості випадків призначення антибіотиків є «упереджувальною, захисною» тактикою сімейного лікаря. Така позиція не лише сприяє необґрунтованому призначенню антибактеріальної терапії, а й є рушійним джерелом підвищеного ризику розвитку антибіотикорезистентності [12, 13].

Аби спростити та полегшити призначення антибактеріальної терапії хворим на гострий фарингіт, використовують рекомендації, які:

- враховують лише клінічні критерії;

- враховують клінічні критерії з оцінкою за шкалою Р.М. Сентора (R.M. Centor, 1981) у модифікації Мака — Айзека (W.J. McIsaac, 1998);
- побудовані лише на оцінці даних лабораторних досліджень.

Європейські та Північноамериканські рекомендації базуються на критеріях R.M. Centor (1981) або W.J. McIsaac (1998) та обов'язковому виконанні швидкого тесту на визначення антигену  $\beta$ -гемолітичного стрептококу групи А. У разі виникнення сумніву або ситуації, яка наводить на думку щодо необхідності призначення антибактеріальної терапії, варто виконати додаткові обстеження, які додадуть впевненості такого кроку, а саме:

- бактеріологічне дослідження мазків із горла на  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А;
- бактеріологічне дослідження мазків із горла на виявлення гонококу та хламідій;
- дослідження на наявність гетерофільних антитіл у сироватці крові до вірусу Епштейна — Барр;
- тест полімеразної ланцюгової реакції для виявлення  $\beta$ -гемолітичного стрептококу групи А.

У табл. 1 та 2 наведено шкали R.M. Centor (1981) та W.J. McIsaac (1998), які варто використовувати лікарю у своїй діяльності для спрощення прийняття рішення про доцільність призначення антибактеріальної терапії (табл. 3) [14], а також деякі поради щодо оцінки отриманих результатів застосування цих шкал. Варто звернути також увагу на:

- повідомлення про ознаки лихоманки, отримані при спілкуванні з хворим, має більше значення і є більш чутливим критерієм, ніж вимірювання температури тіла під час огляду;
  - гнійний наліт на мигдаликах та лімфаденопатія переднього шийного трикутника — ознаки, що підвищують ймовірність бактеріальної інфекції;
  - при односторонньому набряку шиї, лихоманці з ознобом, відсутності полегшення впродовж 5–7 днів лікування — виключити синдром Лем'єра [15] (!);
  - відсутність ефекту від лікування впродовж 1–2 тиж — виключити гострий лейкоз (!);
  - ознаки нежитю та наявність кашлю свідчать на користь вірусної етіології фарингіту;
  - якщо за шкалою R.M. Centor пацієнт має 0 балів або 1 бал за модифікованою шкалою W.J. McIsaac — призначати антибактеріальну терапію недоцільно (не потрібно); швидкий тест на виявлення  $\beta$ -гемолітичного стрептококу групи А не виконують!
- Чого необхідно досягти та чого варто остерігатися — питання, які постають і варті уваги, оскільки частота гострого бактеріального фарингіту є невисокою. Однак своїми діями лікар має сприяти досягненню:
- попередження розвитку гострої ревматичної лихоманки;
  - попередження розвитку гнійно-некротичних ускладнень;
  - зменшення вираженості клінічної симптоматики й ознак запального процесу;
  - зниження ймовірності інфікування оточуючих  $\beta$ -гемолітичним стрептококом групи А;
  - мінімізації потенційних побічних ефектів невідповідної антимікробної терапії.

## Гострий фарингіт: роль неспецифічної терапії

Надалі розглянемо проблему лікування гострого фарингіту із застосуванням неспецифічної терапії. Як зазначено вище, 85–90% випадків гострого фарингіту етіологічно пов'язано з вірусним чинником. Саме неспецифічна терапія довела свою дієвість і безпеку в цій ситуації. Вона має високу ефективність, не впливає на процес формування антибіотикорезистентності, швидко полегшує загальний стан хворого, позбавляє болю в горлі, викликаючи мінімальну кількість побічних ефектів. Переважно це пацієнти, які мають оцінку за шкалою R.M. Centor/W.J. McIsaac 0–0,5 бала і мінімальний ризик бактеріальної контамінації. Засоби, які

Таблиця 1 Шкала R.M. Centor (1981)

Оціночний критерій	Оцінка (бали)
Температура тіла >38 °C	1
Відсутність кашлю	1
Збільшені та болючі шийні лімфовузли	1
Набухлі глоткові мигдалики з ексудациєю	1
Інтерпретація/оцінка отриманих результатів обстеження	
<b>Бали</b>	<b>Вірогідність виділення культури <math>\beta</math>-гемолітичного стрептококу групи А при бактеріологічному дослідженні, %</b>
0	2,5
1	6–6,9
2	14,1–16,6
3	30,1–34,1
4	55,7

Таблиця 2 Шкала W.J. McIsaac (1998) (модифікована шкала R.M. Centor, 1981)

Оціночний критерій	Оцінка (бали)	
Температура тіла >38 °C	1	
Відсутність кашлю	1	
Збільшені та болючі шийні лімфовузли	1	
Набухлі глоткові мигдалики з ексудациєю	1	
Вік, роки		
3–14	1	
15–44	0	
≥45	1	
Інтерпретація/оцінка отриманих результатів обстеження		
<b>Бали</b>	<b>Вірогідність виділення культури <math>\beta</math>-гемолітичного стрептококу групи А при бактеріологічному дослідженні, %</b>	<b>Тактика</b>
0	1–2	Обстеження та подальше лікування не потрібне (антибіотик не призначають!)
1	5–10	Мазок-відбиток. При позитивному результаті — призначити антибіотики
2	11–17	
3	28–35	Емпіричне лікування/антибіотики (висока лихоманка, погане загальне самопочуття, короткий термін хвороби), водночас бактеріологічне обстеження
4	51–53	

рекомендовано для застосування, — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та парацетамол [16–20].

Ще раз зазначимо, що біль у горлі є провідним клінічним симптомом у хворих на ГРЗ. Він надзвичайно виснажливий, позбавляє здатності нормально дихати та розмовляти, а у дітей викликає підвищену дратівливість, порушення сну та поведінкових реакцій. Саме біль у горлі є основною причиною звернень хворих за допомогою, а також надмірного і невиправданого застосування антибіотиків — при тому, що їх користь для усунення больового синдрому виявляється мінімальною і потребує повторного відвідування лікаря у 84,5% випадків. Так, в одному з досліджень показано, що лише кожний 10-й пацієнт, який звертався за допомогою з приводу болю в горлі, отримав користь від антибактеріальної терапії, а її призначення здебільшого ініціювалося лікарем надмірно й упереджено. Таким чином, слід зробити висновок, що більшість пацієнтів, які звертаються за допомогою, перш за все очікують отримати лікування, яке зумовить зменшення вираженості больового синдрому.

Доведено, що біль у горлі викликаний продукцією брадікінінів та простагландинів — медіаторів гострого запалення, у відповідь на вірусну інфекційну інвазію [21]. Саме з точки зору недоцільності призначення антибактеріальних препаратів як малоефективних і таких, що радше можуть завдати шкоди, аніж користі, і не викликають полегшення болю (головного чинника

Таблиця 3 Поради лікаря при певних стратегіях антибіотикотерапії [14]

Стратегія антибіотикотерапії	Поради лікаря
Непризначення	Запевнити, що антибіотики не потрібні на цей час, оскільки вони можуть незначною мірою вплинути на перебіг хвороби, але можуть спричинити побічні реакції (наприклад діарею, блювання, висип тощо). Призначити повторний клінічний огляд у разі, якщо стан пацієнта погіршується або відсутня динаміка
Відкладене призначення	Запевнити, що антибіотики не потрібні на цей час, оскільки вони можуть незначною мірою вплинути на перебіг хвороби, але можуть спричинити побічні реакції (наприклад діарею, блювання, висип тощо). Надати поради щодо того, коли розпочати прийом антибіотиків (симптоми не зникають протягом 2 днів або стан погіршується). Рецепт видати одразу. Призначити повторний клінічний огляд у разі, якщо стан пацієнта погіршується чи відсутня позитивна динаміка через 2 доби від початку прийому антибіотиків
Негайне призначення	Запропонувати негайно розпочати прийом антибіотиків або подальше обстеження та лікування у стаціонарі пацієнтам: у тяжкому стані; із симптомами та ознаками серйозної хвороби та/чи ускладнення (пневмонії, мастоїдиту, перитонзиллярного абсцесу, перитонзиллярної флегмони, внутрішньочерепних або внутрішньочерепних ускладнень); які належать до групи високого ризику розвитку тяжких ускладнень у зв'язку із вже існуючими супутніми хворобами (хворобами серця, легень, нирок, печінки, хворобами нервово-м'язового апарату, імуносупресією, муковісцидозом); дітям перших місяців життя, які народилися недоношеними; віком понад 65 років із гострим кашлем і $\geq 2$ з наступних критеріїв або старше 80 років і $\geq 1$ з наступних критеріїв: госпіталізація у попередньому році, цукровий діабет 1-го або 2-го типу, гостра серцева недостатність в анамнезі, поточне застосування пероральних глюкокортикоїдів; дітям віком до 2 років із двобічним середнім отитом; дітям з отореєю, що виникла внаслідок гострого середнього отиту; пацієнтам із гострим болем у горлі/гострим тонзилітом, коли $e \geq 3$ критеріїв R.M. Centor.

звернення за допомогою), їх не можна застосовувати як лікувальний засіб першої лінії! Антибіотики необхідно призначити виключно у разі підтвердженого бактеріального інфікування або ознак тяжкого ускладнення. Препаратами 1-го призначення мають стати знеболювальні і протизапальні засоби. Одним із таких засобів є флурбіпрофен — НПЗП, знеболювальну дію якого доведено у хворих із гострим фарингітом у низці досліджень [22–26]. Попередньо випробували препарат у формі льодяників, які містили 8,75 мг флурбіпрофену. Препарат чинив потужну протизапальну та знеболювальну дію шляхом пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ) та синтезу простагландинів. Механізм знеболювальної дії, швидкість та тривалість настання ефекту і безпека препарату добре вивчені. Наступним кроком стало створення препарату у формі спрею. Цей інноваційний метод забезпечує швидке та тривале зменшення вираженості симптомів, значно спрощує застосування та безпеку тривалого застосування. Результати застосування флурбіпрофену у формі спрею у добре спланованому плацебо-контрольованому дослідженні довели його високу знеболювальну ефективність та досить тривалу дію — до 6 годин. Порівняно з плацебо спрей флурбіпрофену забезпечив набагато більше зменшення вираженості болю в горлі, набрякового стану за рахунок глибокого проникнення у слизову оболонку, болючості при ковтанні. Його застосування сприяло зниженню інтенсивності болю та швидкому зменшенню відчуття болю в горлі вже наприкінці 1-го дня, через 24 год, а також наприкінці 2-го і 3-го днів ( $p < 0,05$ ) для всіх досліджуваних. У висновку дослідження зазначено, що застосування флурбіпрофену у формі спрею в дозі 8,75 мг (максимум 5 разів на добу протягом 3 днів) забезпечує ефективне зменшення вираженості всіх симптомів, перш за все болю, у хворих на гострий вірусний фарингіт [27–32].

На фармацевтичному ринку України представлений препарат флурбіпрофену у формі спрею та льодяників із вмістом діючої речовини 8,75 мг із торговою назвою **Стрепсілс® Інтенсив**. Препарат

забезпечує потужну протизапальну та знеболювальну дію за рахунок глибокого проникнення в товщу слизової оболонки ротоглотки та пригнічення синтезу простагландинів та цитокінів, знижує активність ЦОГ-1 та ЦОГ-2 і, відповідно, набряковий синдром, а головне — відчуття болю.

#### На завершення необхідно підкреслити:

1. Для полегшення прийняття рішення варто ширше використовувати шкали R.M. Centor або W.J. McIsaac та обов'язково виконувати швидкий тест на визначення антигену β-гемолітичного стрептококу групи А.

2. Лікування болю в горлі варто розпочинати з призначення препаратів із знеболювальною дією.

3. У якості препарату вибору можна рекомендувати Стрепсілс® Інтенсив у формі спрею, який містить 8,75 мг НПЗП флурбіпрофену, що має здатність пригнічувати ЦОГ-1 та ЦОГ-2, проникати в глибокі шари слизової оболонки в зоні запалення та швидко полегшувати біль у горлі. Препарат діє незалежно від природи інфекції та здатен підсилити дію антибіотиків у разі необхідності їх застосування.



#### Список використаної літератури

- Leshem S., Tabenkin H., Dan E. et al. (1999) Knowledge and practice of primary care physicians relating to the treatment of sore throat. *Harefuah*, 136(6): 438–441.
- Centor R.M., Samlowski R. (2011) Avoiding Sore Throat Morbidity and Mortality: When Is It Not «Just a Sore Throat?». *Am. Fam. Physician*, 83(1): 26–28.
- Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG84] Published: 26 January 2018.
- Weil-Olivier C. (2004) Rheumatic fever. *Orphanet encyclopedia*.
- Seckler M.D., Hoke T.R. (2011). The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin. Epidemiol.*, 3: 67–84.
- Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M.Jr. et al. (2002) Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.*, 35(2): 113–125.
- Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M.Jr. et al. (1997) Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.*, 25: 574–583.
- Dajani A., Taubert K., Ferrieri P. et al. (1995) Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Pediatrics*, 96(4 pt. 1): 758–764.
- www.who.int/ru/news/item/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows.
- Rimoin A.W., Hamza H.S., Vince A. et al. (2005) Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch. Dis. Child.*, 90(10): 1066–1070.
- Попович В.І. (2020) Рациональне лікування небактеріальних та бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів у рамках проблеми стримування зростання бактеріальної резистентності. *Укр. мед. часопис*, 1(1)(135): <https://www.umj.com.ua/article/169299>.
- van Driel M.L., De Sutter A., Deveugele M. et al. (2006) Are Sore Throat Patients Who Hope for Antibiotics Actually Asking for Pain Relief? *Ann. Fam. Med.*, 4(6): 494–499.
- Altiner A., Brockmann S., Sielk M. et al. (2007) Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 60(3): 638–644.
- Устінов О.В. (2014) Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги хворим на гострі респіраторні інфекції. *Укр. мед. часопис*, 6(104): <https://www.umj.com.ua/article/83046>
- Lemierre A. (1936) On certain septicaemias due to anaerobic organisms. *Lancet*, 227(5874): 701–703.
- Kenealy T., Arroll B. (2013) Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013(6): CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
- Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. (2013) Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD000023.
- van der Velden A., Bell J., Sessa A. et al. (2013) Sore throat: effective communication delivers improved diagnosis, enhanced self-care and more rational use of antibiotics. *Int. J. Clin. Pract.*, 67(S180): 10–16.
- Cooper R.J., Hoffman J.R., Bartlett J.G. et al. (2001) For the American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, American Society of Internal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann. Intern. Med.*, 134(6): 509–517.
- Advisory Group on Antibiotic Stewardship Programme in Primary Care; Chan A.M.W., Au W.W.Y., Chao D.V.K. et al. (2019) Antibiotic management of acute pharyngitis in primary care. *Hong Kong Med. J.*, 25(1): 58–63. doi: 10.12809/hkmj187544.
- Rees G.L., Eccles R. (1994) Sore throat following nasal and oropharyngeal bradykinin challenge. *Acta Otolaryngol.*, 114: 311–314.
- Schachtel B., Aspley S., Shephard A. et al. (2014) Onset of action of a lozenge containing flurbiprofen 8.75mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a new method for measuring onset of analgesic activity. *Pain*, 155: 422–428.
- Sefia E., Mann A., Lambkin R. et al. (2007) Flurbiprofen lozenges rapidly reduce levels of the inflammatory mediator prostaglandin E in human respiratory cells *in vitro*. Abstract presented at the Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, 24–27 April, Glasgow, Scotland.
- Schachtel B., Aspley S., Shephard A. et al. (2014) Utility of the sore throat pain model in a multiple-dose assessment of the acute analgesic flurbiprofen: a randomized controlled study. *Trials*, 15: 263.
- de Looze F., Russo M., Bloch M. et al. (2016) Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *Eur. J. Gen. Pract.*, 22: 111–118.
- Russo M., Bloch M., de Looze F. et al. (2013) Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial. *Br. J. Gen. Pract.*, 63: e149–e155.
- Snow V., Mottur-Pilson C., Cooper R. et al. (2001) Principles and appropriate use for acute pharyngitis in adults. *Ann. Intern. Med.*, 134: 506–508.
- Старучинский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной терапии. *Боргес, Москва*, 379 с.
- Coutinho G., Duerden M., Sessa A. (2021) Worldwide comparison of treatment guidelines for sore throat. *Int. J. Clin. Pract.*, 75: e13879. doi.org/10.1111/ijcp.13879.
- ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C., Grigoryan L. et al. (2012) Guideline for the management of acute sore throat. *Clin. Microbiol. Infect.*, 18: 1–28.
- van Driel M.L., De Sutter A., Deveugele M. (2006) Are Sore Throat Patients Who Hope for Antibiotics Actually Asking for Pain Relief? *Ann. Fam. Med.*, 4(6): 494–499.
- Coutinho G., Duerden M., Sessa A. et al. (2021) Worldwide comparison of treatment guidelines for sore throat. *Int. J. Clin. Pract.*, 75: e13879.



Strepsils® 

# СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСІВ – ЕФЕКТИВНЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ В ГОРЛІ

До **85%** ваших пацієнтів з симптомом болю в горлі  
потребують та очікують саме **зменшення болю**<sup>1</sup>

АНТИБІОТИКИ НЕ ЗАДОВОЛЬНЯЮТЬ ПОТРЕБУ ПАЦІЄНТІВ У ШВИДКОМУ ПОЛЕГШЕННІ БОЛЮ  
В ГОРЛІ<sup>2</sup> ТА МОЖУТЬ СПРИЧИНЯТИ РОЗВИТОК АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ<sup>3,4</sup>



На відмінну від антибіотиків **Стрепсілс® Інтенсив** ефективно та швидко полегшує біль  
у горлі незалежно від причини – вірусна чи бактеріальна інфекція<sup>5,6</sup>



Містить флурбіпрофен (місцевий НПЗП) – потужна  
протизапальна та знеболювальна дії



Діє швидко: заспокійливий та обволікаючий ефект  
льодяників через 2 хвилини; спрей – з 5-ї хвилини



Надає тривале полегшення: льодяники –  
до 4 годин; спрей – до 6 годин

**Strepsils®**  НЕ ЗАЛИШАЙТЕСЯ ОСТОРОНЬ ПРОБЛЕМИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ!!

## МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

1. Van Driel, Mieke L. et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Annals of family medicine* vol. 4,6 (2006): 494-9 / afm.609 <https://www.annfamem.org/content/annalsfm/4/6/494.full.pdf>. 2. Scott J.G. et al. Antibiotic use in acute respiratory infections and the ways patients pressure physicians for a prescription. *The Journal of family practice* vol. 50,10 (2001): 853-8. 3. Goossens H. et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708101/>. 4. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. 2012. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1). 5. Shephard A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of strep throat. *International journal of clinical practice* vol. 69,1 (2015): 59-71. 6. Shephard A. et al. Flurbiprofen 8.75 mg spray or lozenge provides relief from sore throat pain in patients positive or negative for beta-haemolytic streptococci. *Canadian Journal of Pain*, 2017.

АБО С стрептококковою інфекцією, з оцінкою клінічних прогнозів стрептококкової інфекції горла. Міжнародний журнал клінічної практики, том 69, №1, 2015, стор. 59-71.

СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСІВ, спрей, розчин, дозування, Р.П. УА/15692/01/01, Наказ МОЗ №1922 від 10.09.2021 із змінами, СТРЕПСІЛС® ІНТЕНСІВ З МЕДОМ ТА ЛИМОНОМ, льодяники, Р.П. УА/7696/01/01, Наказ МОЗ №1246 від 11.10.2017 із змінами. Виробник: Рекітт Бенкзівер Хелскер Інтернаціонал Лімітед, Ноттінгем сайт, Тейн Роуд, Ноттінгем, NG90 2DW, Велика Британія. Категорія відпуску: без рецепта. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: [contact\\_ua@rb.com](mailto:contact_ua@rb.com). Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Представник заявника в Україні: ТОВ «РЕКІТТ БЕНКІЗЕР УКРАЇНА», Україна 04073 Київ, пр. Степана Бандери, 28А, літера Г, оф. 80, тел.: +38 (044) 390-50-41.

# СТРУКТУМ 500мг

хондроїтин сульфат натрію

Єдиний оригінальний  
хондроїтин сульфат-4 і -6 в Україні



2 капсули на добу

СТРУКТУМ® **Склад:** діюча речовина: хондроїтин сульфат натрію; 1 капсула містить хондроїтину сульфату натрію 500 мг. **Фармакологічні властивості.** Хондроїтин сульфат — важливий компонент кісток і хрящової тканини суглобів, який сприяє підтриманню цілісності матриксу хряща. **Показання.** Допоміжна терапія при дегенеративних захворюваннях суглобів і хребта (остеоартроз, міжхребцевий остеохондроз). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Особливості застосування.** Немає. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: часто – запаморочення. З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, біль у животі, нудота; рідко – блювання. З боку шкіри і підшкірних тканин: нечасто – кропив'янка, свербіж, висипання; рідко – ангіоневротичний набряк, еритема. Загальні розлади: нечасто – набряк обличчя. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** П'єр Фабр Медикамент Продакшн. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Виробнича дільниця Прожіфарм, вул. Лісе, 45500 Жієн, Франція. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. РП № UA/7504/01/01 від 29.11.2017 р. Зміни внесено 02.01.2019 р. № 6. Інформація про лікарський засіб для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.



Pierre Fabre  
Médicament

**EUROMEDEX**

Представництво «Євромедекс Франс», м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НП 43,  
тел./факс: (044) 359-0-356  
відділ фармаконагляду: тел./факс: 38 (044) 359-09-56  
E-mail: [pharmacovigilance\\_ub@euromedex.com](mailto:pharmacovigilance_ub@euromedex.com)

# Що кажуть експерти з Франції про остеоартрит?

У рамках VIII Національного конгресу ревматологів України, який тривав 26–29 жовтня 2021 р., відбувся виступ вченого світового рівня — **Франсуа Рану (François Rannou)**, доктора медичних наук, професора медицини Університету Декарта (University Paris Descartes), співавтора рекомендацій ESCO та керівника відділу фізичної та реабілітаційної медицини лікарні Кошен (Cochin Hospital), Париж, Франція, який представив доповідь «Лікування остеоартриту: від рекомендацій до щоденної практики», фокусуючи увагу на останніх світових рекомендаціях.



## Епідеміологія остеоартриту

Сучасні епідеміологічні дані свідчать, що з усіх найбільш поширених хронічних захворювань людини патологія скелетно-м'язової системи — головна причина інвалідизації населення, особливо серед осіб віком 40–65 та ≥65 років (рис. 1) [1]. Результати дослідження С. Palazzo та співавторів (2014), метою якого було визначити, яка саме патологія в контексті скелетно-м'язової системи найбільш часто призводить до інвалідизації населення, продемонстрували, що серед усієї патології скелетно-м'язової системи саме остеоартрит (ОА) є найчастішою причиною інвалідизації, на який припадає 50% випадків, тоді як на біль у спині — 20%, біль у шиї — 10%, запальні артрити та остеопороз і деформації тіл хребців по 8% (рис. 2) [2]. Якщо вважати, що біль у спині — це також ОА, отже, ключовою причиною інвалідизації населення є саме ОА.

ОА — інволютивне захворювання, яке хоча і не є гострою патологією, асоційованою зі значним ризиком смерті порівняно з інсультом та інфарктом міокарда, однак значно впливає на якість життя хворих, що несе значний економічний тягар на систему охорони здоров'я. Так, у 2014 р. оприлюднені результати дослідження Р. Vertin та F. Rannou, які визначили, що кожного року система охорони здоров'я Франції витрачає близько 3,6 млрд євро на лікування ОА, з яких 80% збитків пов'язано з хірургічним лікуванням — тотальним ендопротезуванням суглобів [3]. Враховуючи той факт, що сьогодні відмічають значне збільшення кількості осіб похилого і старечого віку та наявну епідемію ожиріння, відсутність відповідного лікування ОА до

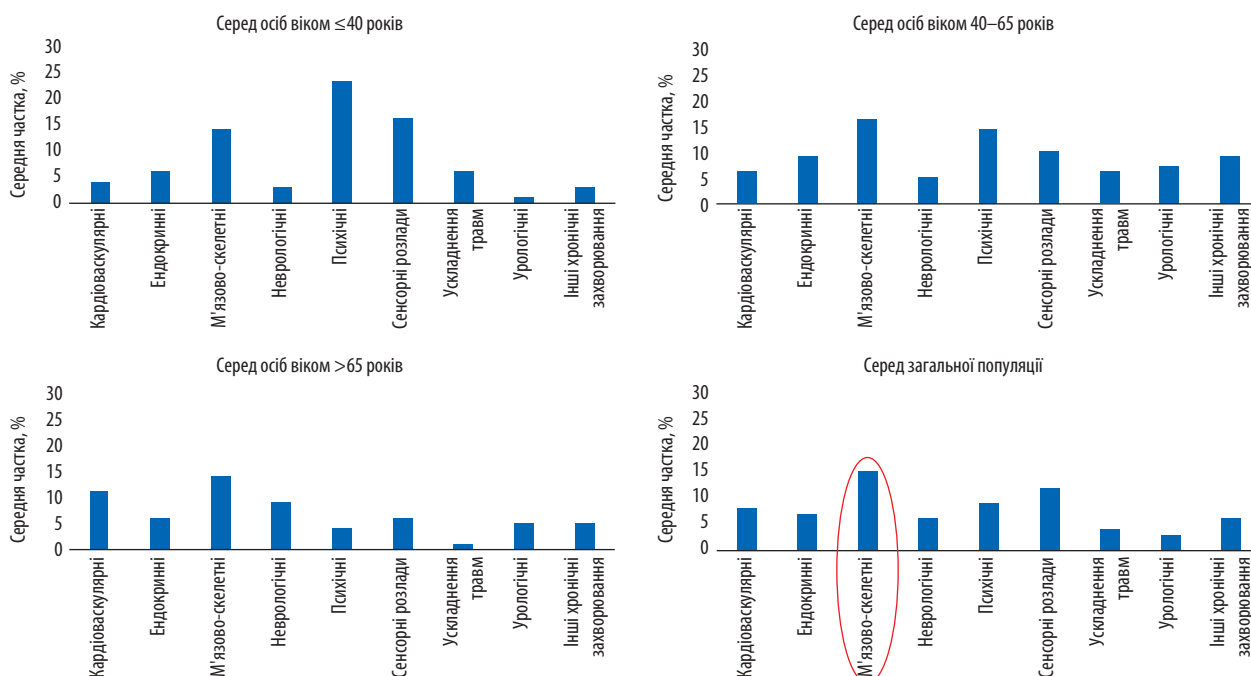
2030 р. призведе до зростання частоти ендопротезування на 673% для колінного та на 174% для кульшового суглобів і ще більших економічних збитків [4].

## Патофізіологічні аспекти терапії ОА та «червоні прапорці»

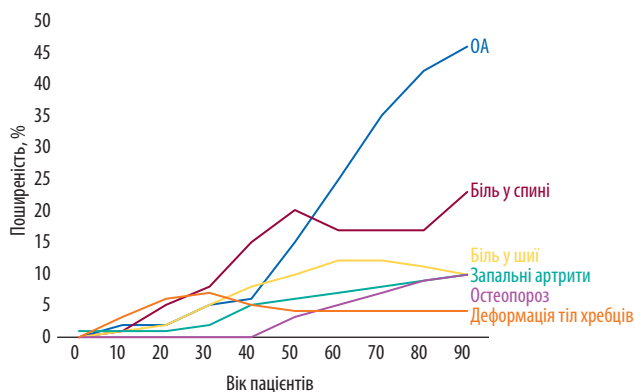
Сучасні стратегії лікування ОА базуються на модифікації факторів, що беруть участь у патофізіології захворювання, які представлені генетичними, метаболічними, запальними, механічними та асоційованими з віком факторами. Вік, стать та генетика — фактори, на які неможливо вплинути. Саме тому ключова стратегія лікування ОА полягає у впливі на модифікуючі фактори, які включають механічне навантаження, запалення і метаболічні фактори та ожиріння, що потребує застосування як фармакологічних, так і нефармакологічних підходів до лікування.

На сучасному етапі понад 95% пацієнтів з ОА знаходяться на рівні первинної терапії, тобто цих пацієнтів лікує сімейний лікар. Міжнародна ревматологічна рада (International Rheumatologic Board — IRB) у складі 10 експертів з трьох континентів розробила консенсус щодо діагностики ОА на первинній ланці медичної допомоги, в яких надані критерії потреби в експертній думці — направлення до фахівців вторинної ланки (лікарів ортопедів-травматологів та ревматологів) [5]. Рекомендації надані для трьох найбільш поширених локалізацій ОА: кульшового, колінного та кисті рук.

Рисунок 1 Частка хронічних захворювань, що призводять до інвалідизації у Франції



**Рисунок 2** Патологія скелетно-м'язової системи як ключова причина інвалідизації у Франції



Ключовою думкою гайдлайну є визначення, коли саме та за яких умов пацієнту необхідно звернутися до експерта. Так, кожен уражений ОА суглоб можна оцінити за допомогою наступних діагностичних факторів: біль у суглобі, вік >50 років, наявність звуженої суглобової щілини та/або остеопорозу(-ів) на рентгенограмі.

Вважатимемо, що до нас звернувся пацієнт з больовим синдромом у колінному суглобі віком старше 50 років, в якого на рентгенограмі наявне звуження суглобової щілини протягом останніх 6 міс. У такому випадку немає показань до проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ). Алгоритм діагностики ОА колінного суглоба на первинній ланці медичної допомоги починається з визначення наявності у пацієнта можливого випоту в колінному суглобі, який і є ключовим показанням до дослідження синовіальної рідини та направлення до відповідного фахівця вторинної ланки (хірург ортопед-травматолог, лікар-ревматолог) (рис. 3). Також потреба у експертній оцінці визначається наявністю у пацієнта аномального, незвичного, інтенсивного больового синдрому в колінному суглобі. Отже, якщо випоту та аномального болю немає, менеджмент пацієнта може здійснювати сімейний лікар.

Алгоритм діагностики пацієнтів з ОА кульшового суглоба є схожим з ОА колінного суглоба, однак ключовим моментом в цьому випадку є не наявність випоту в кульшовому суглобі, а вік пацієнта (рис. 4). Так, пацієнти старшої вікової групи (>70 років) повинні отримувати терапію на первинній ланці медичної допомоги, тоді як ключовим моментом менеджменту осіб віком 50–70 років з ОА, як і при ОА колінного суглоба, є наявність болю. Якщо больовий синдром є помірним, то можна лікувати на первинній ланці медичної допомоги. Проте якщо у пацієнта наявні будь-які

морфологічні аномалії на рентгенограмі або аномальний біль, необхідна експертна думка.

Менеджмент пацієнтів з ОА кисті є схожим з алгоритмом при ОА кульшового суглоба і також починається з оцінки віку пацієнта (рис. 5). Так, пацієнти віком <50 років з больовим синдромом у кисті, будь-якою скутістю та наявністю на рентгенограмі звуження суглобової щілини потребують експертної оцінки. Менеджмент осіб більш старшої групи (>50 років) залежить від наявності так званих червоних прапорців, які включають наявність набряку, ізольованого ураження п'ястно-фалангових суглобів, супутнього псоріазу та ураження декількох суглобів, в такому випадку пацієнт потребуватиме експертної оцінки.

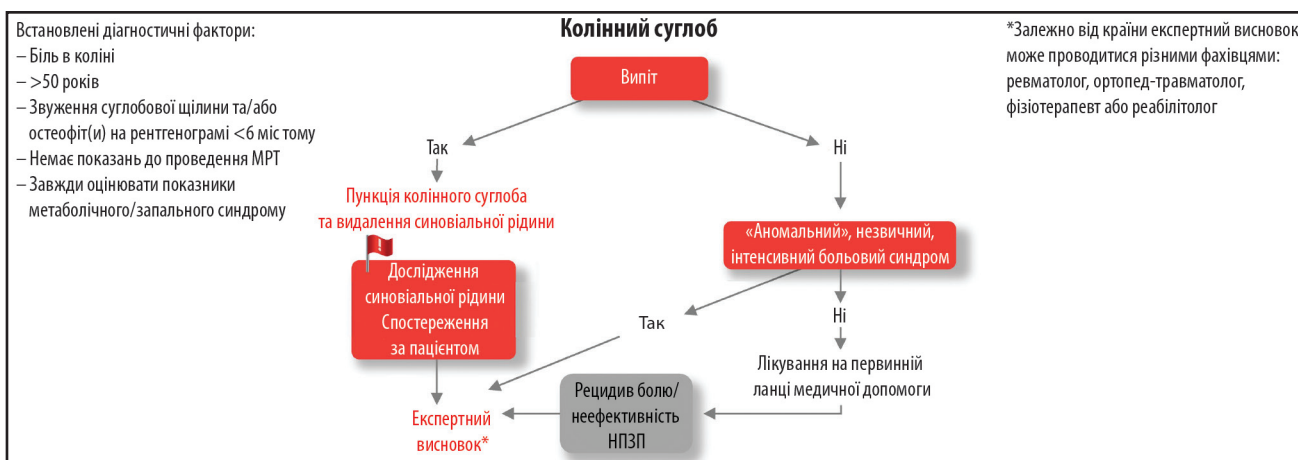
## Концепт ефективності та побічних ефектів терапії

Баланс між ефективністю лікування та розвитком побічних ефектів є вкрай важливим. Відповідно до сучасних рекомендацій ключовим моментом при лікуванні ОА є безпека терапії, зокрема розвиток небажаних явищ, асоційованих з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, проблемами з боку серцево-судинної системи та ін. Сучасні дані свідчать, що застосування НПЗП асоційоване з низкою побічних ефектів, які включають шлунково-кишкову кровотечу, перфорацію, ниркову недостатність, кардіотоксичність (серцево-судинні ускладнення, включно з інфарктом міокарда). Враховуючи ризики, асоційовані із застосуванням НПЗП, безпека терапії — ключовий фактор при виборі терапії, яка повинна бути ефективною, безпечною та не супроводжуватися розвитком побічних ефектів. На сьогодні безпечна терапія ОА представлена нефармакологічною терапією, топічними препаратами та повільнодіючими препаратами, що структурно модифікують хрящ (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA), зокрема пероральним хондроїтин сульфатом. Перелічені методи є більш безпечними і демонструють високий профіль ефективності. Таким чином, менеджмент пацієнтів з ОА передбачає проведення оцінки співвідношення ефективності терапії та ризиків розвитку побічних ефектів.

Підсумовуючи першу частину доповіді, Ф. Рану зазначив:

- ОА — основна причина інвалідизації не лише у Франції, а в усьому світі;
- стратегії терапії базуються на модифікації факторів, які залучені в патофізіологічний процес розвитку ОА;
- перший крок терапії цих змін полягає в оцінці балансу ефективності та небажаних ефектів, яка дозволяє визначити подальшу стратегію лікування пацієнта з ОА і з супутньою патологією, що представлена нефармакологічною терапією, топічними препаратами або SYSADOA (пероральний хондроїтин сульфат).

**Рисунок 3** Рекомендації щодо діагностичного менеджменту пацієнта з болем у коліні на первинній ланці

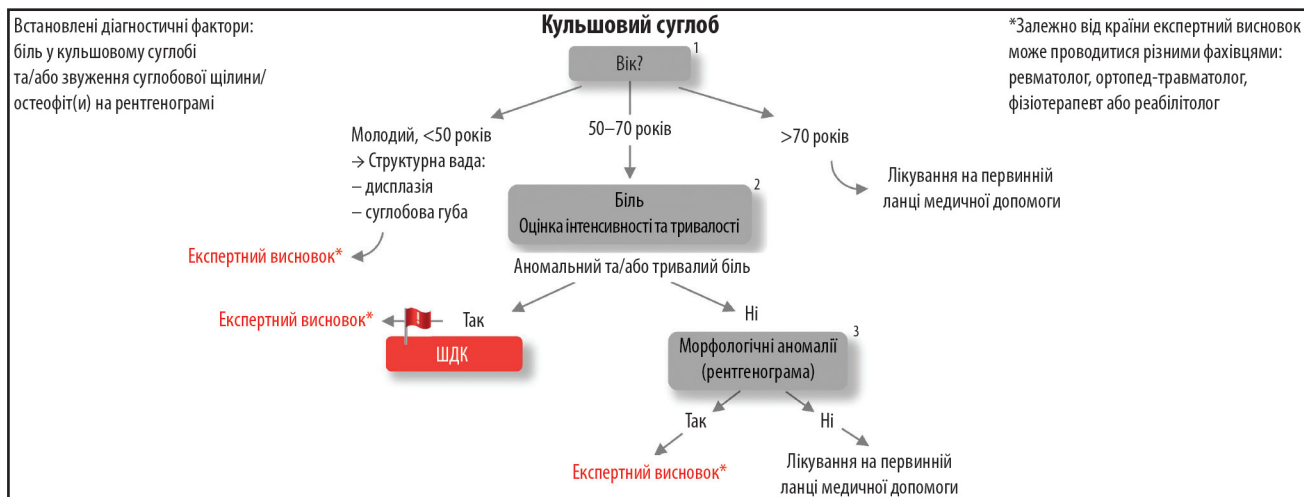


Тут і далі: НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати.

Аномальний больовий синдром визначається як інтенсивний або тривалий біль, незвичний для ОА колінного суглоба. Оцінка за Візуальною аналоговою шкалою >7 або тривалість >10 днів. Показники для оцінки метаболічного/запального синдрому: рівень глюкози натще, дослідження ліпідного профілю, індекс маси тіла/надмірна маса тіла, артеріальна гіпертензія. Випадки, які потребують термінового експертного висновку, позначаються червоним шрифтом.

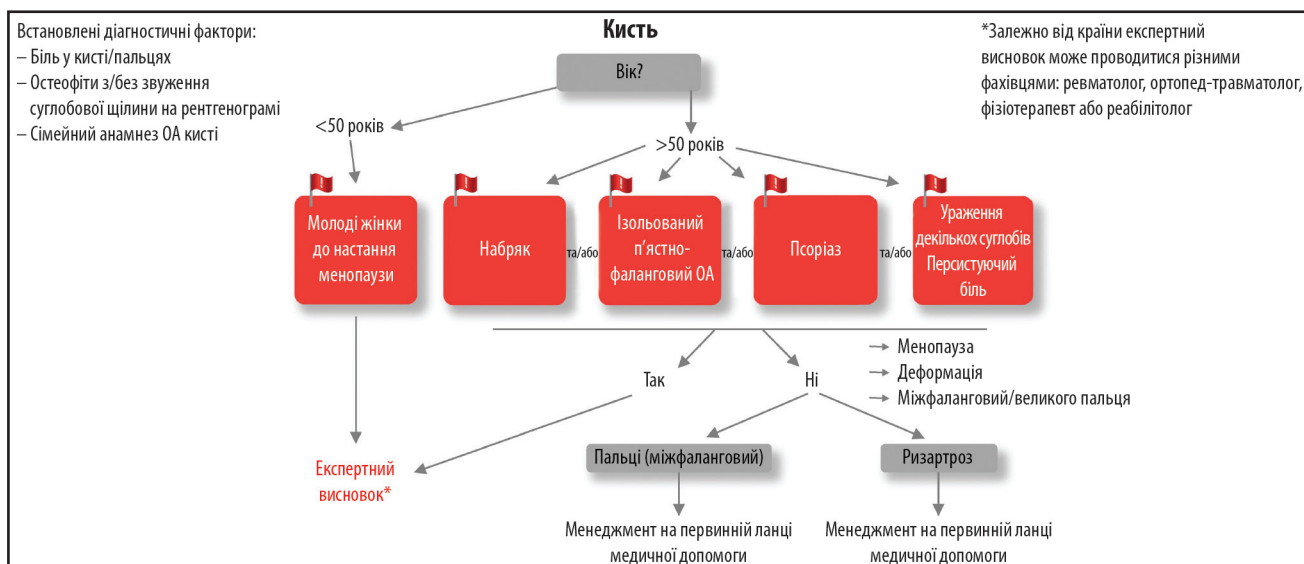


Рисунок 4 Рекомендації щодо діагностичного менеджменту пацієнта з болем у кульшовому суглобі на первинній ланці



Аномальний больовий синдром визначається як інтенсивний або тривалий біль, незвичний для коксартрозу. Оцінка за Візуальною аналоговою шкалою >7 або тривалість >10 днів. Аномалії суглобової губи: біль у суглобах, який іноді виникає без рентгенологічних або ультразвукових відхилень, зазвичай у молодих осіб та/або спортивних пацієнтів, що вимагає консультації фахівця (експертний висновок). Випадки, які потребують термінового експертного висновку, позначаються червоним шрифтом. ШДК — швидкий деструктивний коксартроз.

Рисунок 5 Рекомендації щодо діагностичного менеджменту пацієнта з болем у кисті на первинній ланці



## Сучасні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з ОА

У 2019 р. оприлюднені оновлені рекомендації щодо менеджменту ОА колінного суглоба Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCO), фокус яких стосувався безпеки терапії [6]. ОА — хронічне прогресуюче захворювання, що не пов'язана зі смертністю, цей факт дає можливість підбирати терапію, базуючись на ефективності та профілі безпеки препаратів.

В оновлених рекомендаціях представлений 4-етапний алгоритм лікування ОА колінного суглоба та включає базові принципи, які відносяться як до вузьких спеціалістів, так і сімейних лікарів та стосуються загальних рекомендацій (освіта пацієнта, зменшення маси тіла та фізичне навантаження) (рис. 6).

Перший крок терапії включає базове лікування, яке представлено застосуванням SYSADOA, зокрема рецептурних хондроїтин сульфату та/або глюкозамін сульфату, та в разі потреби парацетамолу. Глюкозамін сульфат не зареєстрований у Франції, тому ми його не застосовуємо. При цьому в оновленому гайдлайні вперше зменшена значущість парацетамолу при лікуванні ОА. Його рекомендують призначати лише як додатковий засіб при збереженні клінічної симптоматики на тлі прийому SYSADOA, відомих також як

хондропротектори, тоді як в минулі роки лікування ОА рекомендувалося розпочинати саме з парацетамолу. Така зміна фокусу лікування пов'язана з тим, що в останнє десятиліття збільшилася кількість доказів наявності у парацетамолу небажаних побічних ефектів.

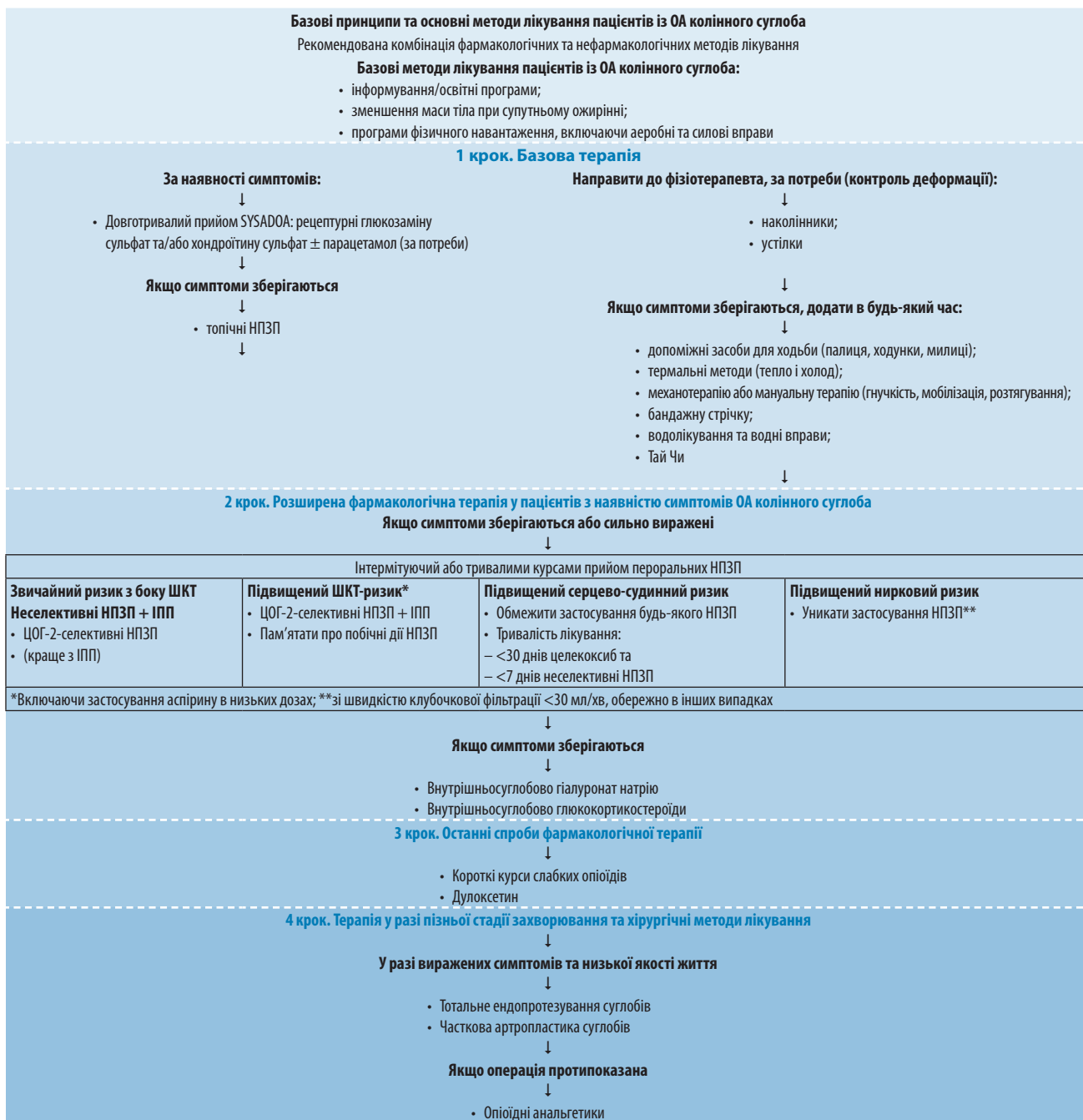
При збереженні симптомів ОА колінного суглоба, незважаючи на призначену терапію, рекомендовано застосування топічних НПЗП.

Якщо після застосування терапії 1-ї лінії симптоми ОА зберігаються, рекомендовано перейти на 2-й крок лікування, який передбачає лікування із залученням фахівців вторинної ланки — ревматологів. Терапія 2-ї лінії характеризується застосуванням пероральних НПЗП залежно від профілю гастроінтестинального/кардіоваскулярного або ниркового ризику пацієнта. Якщо симптоми ОА зберігаються, рекомендовано внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів та гіалуронової кислоти.

При збереженні симптомів рекомендовано перейти на 3-й крок терапії, який представлений застосуванням опіоїдів або дулоксетину. І хоча ESCO рекомендують призначення коротких курсів слабких опіоїдів пацієнтам з ОА, цей варіант лікування не схвалений в деяких країнах, зокрема у Франції, оскільки асоціюється з розвитком залежності. Останній крок лікування включає залучення ортопедів-травматологів та передбачає проведення тотального/часткового ендпротезування пацієнтам з кінцевою стадією ОА.

У 2019 р. було оприлюднено гайдлайн ACR щодо менеджменту пацієнтів з ОА кистей, колінного та кульшового суглобів [7]. Од-

Рисунок 6 Алгоритм лікування пацієнтів із ОА колінного суглоба (ESCEO, 2019) [6]



ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ЦОГ — циклооксигеназа.

нак на відміну від ESCEO, ACR не поділяють лікування залежно від ланки медичної допомоги, рекомендації призначені як для лікаря загальної практики, так і ревматологів та включає застосування пероральних НПЗП, топічних засобів, глюкокортикостероїдів та хондроїтин сульфат єдиний з усіх SYSADOA (рис. 7). Ще один гайдлайн, який заслуговує уваги, це рекомендації Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) стосовно терапії ОА кистей [8], відповідно до яких хондроїтин сульфат — єдиний хондропротектор, який рекомендується пацієнтам з ОА суглобів кистей та може призначатися для зменшення вираженості болю і покращення функції кистей.

Далі Ф. Рану навів власний досвід фармакологічного лікування ОА незалежно від ураженого суглоба, який передбачає два підходи: короткострокову та тривалу терапію. Короткострокова терапія показана для лікування гострих (запальних) симптомів ОА та включає застосування пероральних або топічних анальгетиків та НПЗП. Тривала терапія рекомендована пацієнтам із хронічними симптомами захворювання та передбачає застосування пероральних SYSADOA

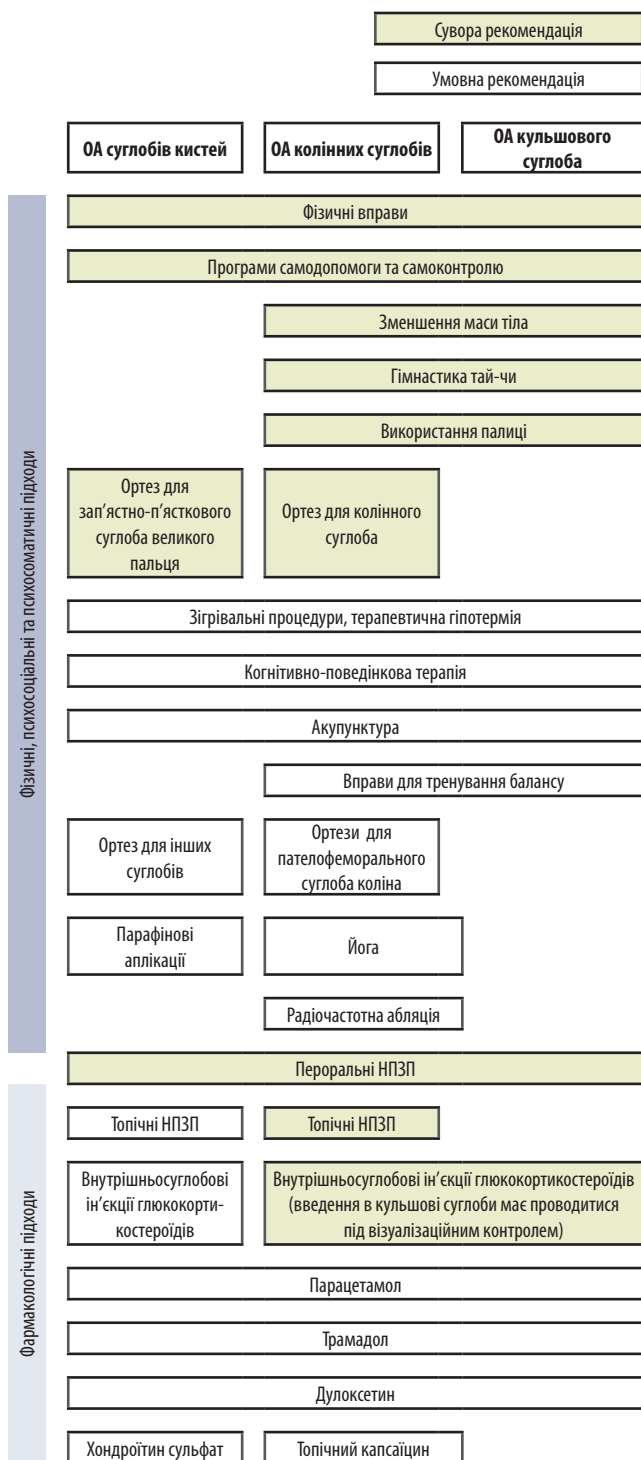
(хондроїтин сульфат) та внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти. Параметри, які впливають на вибір фармакологічного лікування при ОА, включають фенотип (гостра або хронічна фаза), локалізацію ОА, вік пацієнта, наявність супутніх захворювань та потенційні молекули, які викликають звикання (залежність від опіоїдів).

Стратегії лікування хронічного ОА, незалежно від ураженого суглоба:

- анальгезивна терапія (НПЗП);
- SYSADOA *per os* та внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти;
- специфічне немедикаментозне лікування з метою модуляції навантаження на симптомний суглоб, включно з впливом на масу тіла, неспецифічне немедикаментозне лікування з метою покращення загального стану пацієнта, контроль маси тіла.

Таким чином, ОА — основна причина інвалідизації осіб в усьому світі. 1-м кроком при його ліванні є оцінка супутніх захворювань та пошук найкращого балансу стосовно ефективності лікування та розвитку небажаних явищ. Фармакологічна терапія повинна признача-

Рисунок 7 Рекомендовані методи лікування для пацієнтів з ОА (ACR, 2019)



В/с — внутрішньосуглобово.

тися після оцінки супутньої патології, наявної у пацієнта. Сучасні дані демонструють, що найкращий баланс між ефективністю терапії та ризиком розвитку побічних ефектів демонструють SYSADOA, зокрема пероральний хондроїтин сульфат, який є ефективним препаратом при лікуванні ОА, що має хороший профіль безпеки.

Після завершення своєї доповіді Ф. Рану відповів на декілька важливих питань, які наведено нижче.

— **Покроковий алгоритм менеджменту пацієнтів з ОА, зазначений в рекомендаціях ESCEO, пов'язаний із клінічними симптомами чи зі стадією захворювання?**

— Покроковий алгоритм створений з метою організації надання медичної допомоги пацієнтам з ОА і це не стосується проблеми тяжкості патології. Зрозуміло, що близько 80% пацієн-

тів з ОА на 1-му кроці не відмічтимуть тяжких симптомів захворювання та перебуватимуть на рівні первинної терапії, тоді як далі, на 2-й крок, підуть пацієнти з більш тяжкими симптомами, які потребують залучення фахівців вторинної ланки. Таким чином, незважаючи на те, що покроковий алгоритм є перш за все простою схемою для організації надання медичної допомоги, він також певною мірою є структурою відповідно до тяжкості перебігу ОА. Так, на 1-му кроці алгоритму буде наявна значно менша кількість пацієнтів з тяжкими симптомами ОА порівняно з 4-м кроком.

— Коли до терапії необхідно додавати SYSADOA?

— Безперечно, у клінічній практиці може існувати два різні варіанти перебігу ОА: гострі та хронічні симптоми. Перша ситуація, це коли пацієнт перебуває в гострій фазі патології, в нього наявний набряк, обмеження руху суглоба, можливо навіть наявний синовіт. І в такому разі зазвичай значне локальне запалення, що потребує застосування НПЗП, спочатку топічних, і при їх недостатній ефективності — системних препаратів. Проте застосування НПЗП необхідно обмежити протягом короткого періоду, зазвичай протягом не більше 5–7 днів. Також важливо пояснити пацієнту, що якщо через 3 міс в нього знову з'являться симптоми запалення (набряк, біль), необхідно застосовувати топічні НПЗП ще протягом 2–3 днів. При недостатній ефективності топічних препаратів рекомендовано протягом 2–3 днів застосовувати системні НПЗП. Окрім того, вкрай важливо проводити оцінку пацієнта стосовно наявності в нього супутньої патології (хронічні захворювання нирок, шлунково-кишкового тракту або серцево-судинної системи), і якщо така наявна, такому пацієнту показані лише топічні НПЗП, тоді як системні протипоказані.

Друга ситуація включає пацієнта із хронічними симптомами ОА та характеризується застосуванням SYSADOA та гіалуронової кислоти. Якщо через 1–2 міс після початку терапії пацієнт не скажиться на симптоми ОА та відзначає покращення функціональної активності, значить, лікування підібрано правильно, і терапію можна продовжити. Проте якщо пацієнт не відзначає жодних змін щодо зменшення вираженості болю та покращення функції, в такому випадку потрібно змінювати лікування. Ця стратегія стосується як фармакологічної, так і нефармакологічної терапії ОА, і її основною філософією є «спробувати і подивитися». Обмеженням такої терапії є те, що деякі лікарські засоби не можна застосовувати протягом тривалого періоду, якщо неможливо провести оцінку ефективності у конкретного пацієнта.

— У Франції наявний оригінальний препарат хондроїтину сульфату, тоді як в Україні є значна кількість дієтичних добавок та препаратів глюкозаміну і хондроїтину сульфату та інших молекул. Яким SYSADOA та яким формам введення особисто ви надаєте перевагу — внутрішньоз'язовому введенню чи таблетованим формам?

— В Україні та в деяких інших країнах (Румунія, Росія) застосовують внутрішньоз'язові форми хондроїтин сульфату, проте у Франції це не прийнято. У Франції дотримання офіційних рекомендацій вкрай важливе. Тому що пацієнти можуть попросити вас обґрунтувати, чому ви призначили або не призначили терапію згідно з офіційними рекомендаціями. Особисто я надаю перевагу пероральним формам хондроїтин сульфату (Структур), які є виключно лікарським препаратом.

Що стосується якості препаратів, то в останні роки з'явилися дані стосовно того, що певні дієтичні добавки мають величезні проблеми щодо якості. Саме тому дуже важливим стосовно ефективності та безпеки терапії є застосування препаратів, які є лікарським препаратом. І коли ми говоримо про купівлю препаратів в мережі Інтернет або інших джерелах, окрім аптек, важливо розуміти, що це несе певні ризики, тому особисто я проти цього і завжди пояснюю своїм пацієнтам важливість придбання саме лікарських препаратів.

□

Анна Хиць,  
редакція журналу «Український медичний часопис»

Список використаної літератури — [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)





## ОДИН КРОК. ВЕЛИКІ ЗМІНИ.

Минулого місяця Павло Іванович переніс інсульт. Сьогодні він виграв свою першу партію.

*Внесений до рекомендацій з реабілітації після інсульту західних референтних країн: Австрія, 2018<sup>1</sup>, Німеччина/Швейцарія, 2020<sup>2</sup>, Канада, 2020<sup>3</sup> та рекомендації EAN/EFNS, 2021<sup>4</sup>*

- Удвічі збільшує шанси пацієнта на виживання<sup>5</sup>
- Втричі краще відновлює моторну функцію<sup>6</sup>
- Втричі більше пацієнтів повертаються до повної незалежності<sup>7</sup>
- Покращує когнітивні функції<sup>8</sup> та зменшує депресію<sup>7</sup>
- Високий рівень безпеки<sup>9</sup>



<sup>1</sup> Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft, Positionspapier – Update, neurologisch, 2018, Supplement 3/2018. [https://www.xn-gf-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018\\_OEGSF\\_neurologisch.pdf](https://www.xn-gf-ma.at/wp-content/uploads/2016/11/Positionspapier-2018_OEGSF_neurologisch.pdf). <sup>2</sup> Leitlinien-Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/080-001.html>. <sup>3</sup> Evidence-Based Review Stroke Rehabilitation and in Clinician's handbook, Chapter: Upper Extremity Motor Rehabilitation Interventions. <http://www.abrcs.com/evidence-review/10-upper-extremity-interventions>. <sup>4</sup> <https://doi.org/10.1111/ene.14936>. <sup>5</sup> Heiss W-D, Brainin M, Bornstein M, Turmelietz J, Hong Z. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012; 43:630-636. <sup>6</sup> Chang et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. BMC Neurology (2016) 16:31. <sup>7</sup> Muresanu D.F., Heiss W-D, Hoemberg V., Bajajay O., Hong Z. Cerebrolysin And Recovery After Stroke (CARs) a randomized placebo-controlled double-blind, multicenter trial. Stroke. 2016 Jan; 47(1):151-159. <sup>8</sup> Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. J Neural Transm. 2005 Mar; 112(3):415-28. <sup>9</sup> Thome J et al. Drugs of Today 2012, 48(Supplement A): 63-69.

**\*Німецькі рекомендації використовують Швейцарське товариство реабілітації Церебралізін® (CEREBROLYSIN). Похистимулюючі та коотронні препарати. Код АТС M06BX. Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 215,2 мг концентрату Церебралізину® (пептидного препарату, що виробляється з мозку свиней). Показання:** органічні, метаболічні порушення та нейродегенеративні захворювання головного мозку, насамперед хвороба Альцгеймера; ускладнення після інсульту; травматичні пошкодження головного мозку (стані після оперативного втручання на мозку, закриті черепно-мозкові травми, струс мозку). **Протипоказання:** підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, епілепсія, тяжкі порушення функцій нирок. **Побічні реакції.** Побічні реакції в зв'язку з терапією препаратом Церебралізін® відзначаються рідко (> 1/10000 - < 1/1000) або мають поодинокі випадки (< 1/10 000). При дуже швидкому введенні можливі запаморочення, тремор, головний біль, відчуття жару, посилене потовиділення, свербіж, можливі макулопапульозні висипання, почервоніння шкіри, задишка та біль у грудях. **Фармакологічні властивості.** Церебралізін® стимулює диференціацію клітин і активує механізми захисту та відновлення, безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, що сприяє поліпшенню когнітивних та рухових функцій. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Тривалість курсу лікування та оптимальна щоденна доза залежать від стау хворого, патології, яку він має, та його віку. Частіше рекомендована тривалість курсу лікування становить 10-20 днів. Ефективність терапії зазвичай зростає при проведенні повторних курсів. Лікування продовжують доти, доки спостерігається поліпшення стану пацієнта внаслідок терапії. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.** Р.п. МОЗ України: НР UA/9989/01/01, дійсний від 18.03.2014. [www.cerebrolysin.com.ua](http://www.cerebrolysin.com.ua)

**Австрійська якість.**  
Нам довіряють понад 2 млн пацієнтів

**Церебралізін®**  
Воз'єднує нейрони.  
Надихає на життя.



# Нейрокогнітивні порушення після COVID-19

Клінічна актуальність постковідного синдрому зумовлена високим ризиком дебюту мультисиндромального клінічного стану, який виникає на основі наявних хронічних захворювань. У патофізіологічній основі постковідного синдрому лежать імуніопосередковані реакції, що призводять до ураження судинного епітелію та клітинних мембран і виникнення широкого спектра патологічних станів — від цереброваскулярних порушень до аутоімунних захворювань нервової системи, які супроводжуються нейрокогнітивними порушеннями. Попри те, що можна стверджувати про значущі кореляції між факторами ризику ускладненого перебігу COVID-19 та ураженнями нервової системи, явище нейрокогнітивних розладів після коронавірусної інфекції залишається недослідженим. Брак досліджень щодо клінічних проявів нейрокогнітивних порушень, ймовірно, пов'язаний зі спрямуванням основних ресурсів на розробку вакцини проти COVID-19. Які неврологічні розлади виникають після коронавірусної інфекції? На що скаржаться пацієнти з постковідним синдромом на прийомі у сімейного лікаря? Як сімейному лікарю правильно оцінити тяжкість нейрокогнітивних порушень? Що пропонує доказова медицина для лікування когнітивних порушень? Відповіді на ці та інші запитання надали нам у ході інтерв'ю провідні фахівці у сфері неврології — **Тамара Міщенко**, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України, завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, **Віктор Холін**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, керівник з розробок та досліджень ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», та **Світлана Кузнецова**, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

— Тамаро Сергіївно, перше питання до вас: як часто та з якими наслідками для здоров'я стикається особа, що перехворіла на COVID-19?



— Набутий клінічний досвід свідчить, що розлади нервової системи, які виникли під час COVID-19, не минають безслідно, а можуть тривати невизначений час. Відмічають розлади з боку як центральної, так і периферичної нервової та м'язової системи. Постковідний синдром характеризується виникненням нейрокогнітивних порушень різного ступеня тривалістю  $\geq 12$  тиж. Залишкові психоневрологічні симптоми після коронавірусної інфекції зберігаються у 40–60% пацієнтів.

— На що скаржаться пацієнти?

— Найчастіше пацієнти скаржаться на головний біль, запаморочення, порушення сну, загальну слабкість, втомлюваність, зниження пам'яті, уваги, тривожність. Проте всі ці ознаки не є специфічними і можуть супроводжувати інші патологічні стани. Після аналізу інформації щодо 431 051 пацієнта, які перехворіли на коронавірусну інфекцію, з біобанку Великобританії стало зрозумілим, що зниження когнітивних функцій у пацієнтів із постковідним синдромом є статистично значущим симптомом. Аналіз за підгрупами показав, що такі порушення виникають не тільки в осіб похилого віку, але й молодого та середнього віку.

— Хто входить до групи ризику щодо виникнення нейрокогнітивних порушень?

— На теперішній час виділено такі фактори ризику розвитку нейрокогнітивних порушень при COVID-19: тривале перебування пацієнтів у відділенні реанімації, штучна вентиляція легень, медикаментозна седация при гострому респіраторному дистрес-синдромі, похилий вік, цукровий діабет, ожиріння, наявність тривоги та депресії, когнітивних порушень перед захворюванням. Результати позитронно-емісійної томографії у пацієнтів із залишковими симптомами, які зберігалися  $>3$  тиж після появи респіраторних симптомів, продемонстрували зниження метаболізму головного мозку в ділянці нюхової звинини, лімбічної і паралімбічної частки, стовбура головного мозку та мозочку.

— За якими патогенетичними механізмами розвиваються нейрокогнітивні порушення?

— Як свідчать дані експериментальних та клінічних досліджень, пошкодження головного мозку виникають не тільки за рахунок прямої дії вірусу на нервову тканину, але й внаслідок вірус-індукованого імунного зсуву, який призводить до виникнення нейрозапалення. Гіперергічна імунна реакція, так званий цитокінетичний шторм, при-

зводить до неконтрольованого синтезу прозапальних цитокінів. У результаті виникає системне запалення, порушується проникність гематоенцефалічного бар'єра, пошкоджуються нейрони та гліальні клітини головного мозку. Серед інших ймовірних патогенетичних механізмів розвитку нейрокогнітивних порушень підвищену увагу приділяють вірус-індукованій ендотеліальній дисфункції з послідовним розвитком коагулопатії та порушенням механізму тромбоемболії. Якщо у пацієнта вже є цереброваскулярні захворювання, то ризик виникнення або посилення нейрокогнітивних порушень зростає. З іншого боку, вірус SARS-CoV-2 спричиняє нейродегенеративні процеси, які становлять патогенетичну основу хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона. Геномні дослідження, проведені в Інституті геномної медицини у м. Клівленд, США, показали вплив вірусу SARS-CoV-2 на кілька генів або шляхів, пов'язаних із нейрозапаленням та мікросудинними ушкодженнями головного мозку, які можуть призвести до нейрокогнітивних порушень, подібних до хвороби Альцгеймера. Передусім це порушення пам'яті, уповільнення швидкості обробки інформації, погіршення виконавчих функцій.

— Яку діагностичну тактику обрати для виявлення нейрокогнітивних порушень?

— Діагностика нейрокогнітивних порушень складається з опитування пацієнтів та їх рідних щодо погіршення здатності запам'ятовувати, концентрувати увагу, планувати тощо. Найбільш чутливим тестом для об'єктивізації нейрокогнітивних порушень залишається Монреальська шкала когнітивних порушень. Усіх пацієнтів, які перенесли COVID-19, рекомендовано протестувати на наявність тривожно-депресивного розладу, який теж може спричиняти нейрокогнітивні порушення.

— Як лікувати постковідні нейрокогнітивні порушення з точки зору доказової медицини?

— Лікування нейрокогнітивних порушень у пацієнтів, які перенесли COVID-19, має бути патогенетично обґрунтованим та індивідуальним. У цілому виокремлюють немедикаментозні та фармакологічні терапевтичні методи. Широкий спектр методів немедикаментозної терапії спрямований передусім на психосоціум пацієнта та членів його сім'ї. З метою підвищення когнітивного резерву рекомендовано проводити когнітивні тренінги, розвивати соціальні зв'язки. Для зниження тривожності та рівня депресії рекомендовано виконання розумових та фізичних вправ, організація повсякденної активності, дотримання режиму та якості сну. Набувають популярності ароматерапія, музикотерапія, арттерапія, масаж, психотерапія.

— Які можливості фармакотерапії застосовують для корекції постковідних нейрокогнітивних порушень?

— Лікування пацієнтів, які перенесли COVID-19 і мають нейрокогнітивні порушення, включає профілактику повторного зараження, корекцію емоційного стану, терапію щодо факторів серцево-судинного ризику, корекцію нейрокогнітивних порушень, лікування тривоги, депресії. Доцільно використовувати препарати з нейро-

трофічною дією, які мають достатню доказову базу. До таких лікарських засобів належать нейропептидні засоби — дієтична добавка Мемопрув та препарат Церебралізін®. При легких когнітивних порушеннях, особливо в осіб молодого та середнього віку, показано вживання Мемопруву. У хворих з помірними нейрокогнітивними порушеннями та деменцією доведена ефективність препарату Церебралізін®. Останній, крім позитивного впливу на нейрокогнітивні функції, зменшує прояви астеничного синдрому, який відмічають у більшості хворих, що перенесли COVID-19.

— Вікторе Олександровичу, питання, яке б хотілося обговорити, стосується віку виникнення нейрокогнітивних порушень. Зазвичай такі зміни пов'язують зі старшим віком. Але, враховуючи зростання частоти виявлення постковідних залишкових психоневрологічних симптомів, складається враження, що когнітивні порушення за час пандемії «помолодшали».



— Дійсно, когнітивні порушення виникають зазвичай у більш зрілому віці — 50+. Але в умовах пандемії ми спостерігаємо зростання частоти когнітивних розладів у людей молодого віку, які скаржаться на порушення пам'яті та уваги.

— Ризик нейрокогнітивної дисфункції вищий при ускладненому перебігу SARS-CoV-2. Але ж висока частота залишкових психоневрологічних

симптомів свідчить, що від розвитку таких порушень не застраховані і пацієнти з легким або помірним перебігом респіраторної інфекції. Чи так це?

— У тому то і проблема, що тяжкий клінічний стан з необхідністю респіраторної підтримки в гострий період захворювання призводить до виникнення нейрокогнітивних розладів. Але наразі у нас є науковий матеріал, який свідчить, що навіть легка форма COVID-19, коли пацієнт лікується амбулаторно, може мати когнітивні наслідки у вигляді когнітивних порушень. Справа в нейтротропній природі коронавірусу. Проведено дослідження, в ході якого із стовбурових клітин було утворено органоїд церебральної тканини людини. За умови інфікування вірусом SARS-CoV-2 в пробірці з анатомічним субстратом виявлено збільшення апоптозу клітин у 20 разів та зниження щільності синапсів субстрату на 70%. А ми ж пам'ятаємо, що морфологічною базою когнітивних функцій є саме синаптична щільність тканини головного мозку та кількість нервових клітин. Зниження зазначених показників й призводить до погіршення пам'яті та проблем з концентрацією уваги.

— Тобто всі особи, які перехворіли на коронавірусну інфекцію, незалежно від віку, знаходяться в групі ризику щодо виникнення когнітивних порушень?

— Саме так, виникнення когнітивних порушень при COVID-19 не залежить ані від віку, ані від тяжкості респіраторних симптомів. Про це необхідно пам'ятати. У даному контексті хотів би навести результати дослідження, які опубліковано в авторитетному фаховому журналі «The Lancet Psychiatry». Досліджували частоту виникнення неврологічних та психіатричних наслідків через 6 міс після виникнення гострих респіраторних симптомів будь-якого ступеня тяжкості. На жаль, виявлено, що через 6 міс після перенесеної гострої респіраторної інфекції ризику розвитку інтракраніальної кровотечі, ішемічного інсульту, маніфесту симптомів деменції та розладів настрою значно підвищувалися. Відповідно, лікарям необхідно зважати на цей ризик, своєчасно лікувати залишкові симптоми та приділяти увагу реабілітації таких хворих.

— Пацієнт із залишковими симптомами передусім звертається за допомогою до свого сімейного лікаря. Яку тактику обрати та на які ознаки слід звернути увагу сімейному лікарю?

— На жаль, загальних рекомендацій щодо лікування та спостереження пацієнтів з постковідним синдромом наразі не існує. Але виходячи з патофізіологічних особливостей коронавірусної інфекції, лікар може моніторувати ризики, пов'язані з тромбоутворенням

і хронічним запаленням. Спираючись на досвід нашої клініки, можна сказати, що у пацієнтів з постковідним синдромом тривалий час зберігаються високі лабораторні показники біомаркерів запалення — прозапальних цитокінів та С-реактивного білка.

— Спираючись на свій досвід, скажіть, яка частота порушення когнітивної сфери після перенесеної коронавірусної інфекції?

— Це питання, якому дослідники приділяють велику увагу. Майже у 40% перехворілих відмічають труднощі з концентрацією уваги, зниження швидкості обробки інформації, складнощі запам'ятовування нещодавніх подій, порушення орієнтації. Як вже було зазначено, патофізіологія вікових змін когнітивних функцій пов'язана із судинними або нейродегенеративними порушеннями та розвитком нейрозапалення.

— Яке прогностичне значення має комбінований патогенез нейрокогнітивного вірус-індукованого порушення? Як це впливає на щоденну практику сімейного лікаря?

— Наприклад, коли ми говоримо про порушення пам'яті, то маємо на увазі переважно нейродегенеративні порушення. Загалом вірус-індуковані нейродегенеративні порушення призводять до виникнення симптомів, подібних до симптомів хвороби Альцгеймера. У цілому існують побоювання, що пандемія COVID-19 може стати тригерним фактором, який значуще підвищить частоту виявлення такої нейродегенеративної патології центральної нервової системи, як хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона, вже в найближчому майбутньому.

— Якщо я правильно вас зрозуміла, то після пандемії респіраторної інфекції на людство очікує пандемія патології неврологічних порушень?

— На жаль, саме так. Відомий факт підвищення частоти хвороби Паркінсона після пандемії «іспанки» в Європі на початку ХХ ст.

— Враховуючи таку приховану загрозу пандемії коронавірусної інфекції, чи є ефективні лікувальні та профілактичні стратегії таких порушень?

— Наразі стандарти лікування постковідного синдрому відсутні, а лікування спрямовано на патогенетичні ланки — фармакокорекцію судинних та нейродегенеративних порушень, проявів нейрозапалення, нормалізацію реологічних та коагуляційних процесів, стану ендотелію. Аби вчасно виявляти погіршення пам'яті або концентрації уваги, важливо приділяти увагу навчанню пацієнтів. До речі, колеги-психіатри свідчать про зростання частоти тривожно-депресивних розладів за час пандемії, що також пов'язано з порушеннями когнітивної сфери.

— Більшість пацієнтів спочатку звертаються до лікаря амбулаторії. На що має звернути увагу сімейний лікар?

— Передусім — це уважне ставлення до скарг пацієнта, які уможливають виявлення коморбідних станів. Потім необхідно звернути увагу на стан пам'яті та уваги, а також на можливість виконувати свої професійні обов'язки.

— Коли необхідно звертатися за фаховою медичною допомогою?

— Якщо пацієнт звертається через 3–4 міс після одужання зі скаргами на погіршення когнітивних функцій, що порушують або навіть унеможливають виконання професійних обов'язків, саме на цьому етапі необхідно визначити стан пацієнта та призначити необхідні дослідження. Самостійно постковідні неврологічні порушення не минають.

— Які методи дослідження є найбільш інформативними в такому випадку?

— Спираючись на власний досвід, скажу, що для виявлення погіршення когнітивних функцій найбільш ефективно застосовувати скринінгові нескладні та швидкі тести. Хоча таке тестування триває не більше 10 хв, воно дуже інформативне.

— А про які саме тести йдеться?

— Наприклад, про вже згадану моєю колегою Монреальську шкалу оцінки когнітивних порушень — МОСА-тест. Ще можна порекомендувати скринінговий тест під назвою Mini-Cog. Результати Mini-Cog підкажуть, чи є необхідність проводити поглиблене дослідження у пацієнта з погіршенням нейрокогнітивних функцій. Слід зазначити

важливість дотримання методики проведення тестів, бо від результату залежить призначення адекватного лікування. Без терапії нейрокогнітивний дефіцит наростає, що може призвести до деменції. Отже, залишати пацієнта з нейрокогнітивними порушеннями сам на сам дуже небезпечно.

— У пацієнтів після гострої фази респіраторної інфекції однією з поширених є скарга на «туман у голові», що значуще погіршує якість життя людини. Яка лікувальна тактика виправдана в такому випадку?

— Дійсно, таку скаргу відмічають часто. Це такий стан, коли людина не відчуває ясності мислення, не може планувати побутові та професійні справи, те, що у звичайному стані робить автоматично. Якщо здорова людина може робити дві речі водночас, то пацієнт з «туманом у голові» скаржиться на втрату такої здатності та швидку втомлюваність. Люди скаржаться на неможливість працювати за комп'ютером, слідкувати за якимись процесами, аналізувати. В умовах інституту ми застосовуємо ті препарати, які рекомендовані для лікування початкових та помірних симптомів вікозалежних когнітивних порушень. Поширеним засобом при лікуванні деменції залишається нейропептидний препарат Церебралізін®. Механізм дії нейропептидів спрямований на регуляцію метаболізму в нейронах, завдяки чому стабілізується стан нейронів та уповільнюється процес апоптозу нервових клітин. Крім того, застосування нейропептидів зумовлює підвищення синаптичної щільності головного мозку та нейротрансмітерної активності, що позитивно впливає на сигнальні шляхи. У результаті застосування нейропептидних препаратів покращується пам'ять, зростає здатність до концентрації уваги, орієнтації у просторі. Нижчі терапевтичні дози препарату зарекомендували свою ефективність у пацієнтів із астеничним синдромом. Однак враховуючи багатофакторність неврологічних порушень та нейротропність SARS-CoV-2, це лише один з лікувальних підходів. Спеціалісти нашого інституту намагаються віднайти комплексний підхід до лікування таких пацієнтів.

— Практичне питання, яке завжди цікавить лікаря: яка тривалість курсу застосування нейропептидних препаратів?

— Зазвичай курс лікування розпочинається з інфузій препарату Церебралізін®, кількість яких залежить від клінічних характеристик пацієнтів, найчастіше це 10–15 інфузій. Після виписки з лікарні пацієнту можна рекомендувати пероральну форму пептидгергічного засобу — Мемопрув. Якщо стисло, то Мемопрув — похідне препарату Церебралізін®. Це високотехнологічний пероральний нейропептид, вироблений відповідно до стандартизованого біотехнологічного процесу в сертифікованих умовах, який являє собою унікальну комбінацію нейропептиду N-PEP-12 й амінокислот. Він зумовлює широкий спектр біологічної активності, одна з яких полягає в моделюванні росту нервів у центральній нервовій системі. До того ж проведені дослідження засвідчили високий профіль безпеки Мемопруву, на підставі чого пероральні нейропептиди рекомендовані для лікування нейродегенеративних захворювань у 30 країнах. Як приклад наведу результати дослідження\* щодо покращення клінічного стану у пацієнтів інтервенційної групи за шкалою оцінки тяжкості хвороби Альцгеймера порівняно з контрольною групою. Зокрема, після застосування пероральної форми нейропептидів у пацієнтів покращилися результати ADAS-Cog, тесту на увагу (підкреслення та/або викреслення літер), тесту на запам'ятовування цифр.

— Яка тривалість застосування пероральних форм нейропептидів?

— Пероральну форму нейропептидів можна застосовувати протягом 1–3 міс. На фоні прийому препарату виникають позитивні ефекти: люди можуть ефективно працювати за комп'ютером, зникає «мозковий туман», відновлюється пам'ять та покращується концентрація уваги. Важливо, що якість життя покращується до доковідного рівня. Наразі комплексна лікувальна стратегія досить добре зарекомендувала себе в лікуванні постковідних когнітивних порушень та використовується нами в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

— Світлано Михайлівно, які ефекти зумовлює Церебралізін® при реабілітації пацієнтів після інсульту?



— За останні два роки Церебралізін® був включений до рекомендацій з нейрореабілітації після інсульту провідних країн, референтних для України: Австрія (2018 р.), Польща (2019 р.), Німеччина та Канада (2020 р.) та рекомендацій Європейської академії неврології та Європейського федеративної федерації нейрореабілітаційних товариств (EAN/EFNS) у 2021 р. Спеціалісти нашого відділення за кілька десятиріч накопичили багатий досвід застосування цього препарату у реабілітації після інсульту. Клінічна ефективність нейропептидів передусім пов'язана з особливостями фармакодинаміки препарату. Церебралізін® позитивно впливає на енергетику головного мозку, що, у свою чергу, зумовлює розширення мозкових судин та покращує живлення нервових клітин. Цікаво, що ми виявили розбіжності дії препарату при інсульті в правій та лівій півкулі головного мозку. Це можна пояснити різною біохімічною та нейротрансмітерною активністю півкуль. Більше того: від того, яка куля уражена, залежить тривалість курсу лікування. Таким же шляхом ми встановили, що відновлення відбувається швидше у пацієнтів з ішемічним ураженням лівої півкулі.

— В яких ще клінічних ситуаціях або при яких станах можливе ефективне застосування нейропептидних препаратів?

— Слід зазначити, що інсульт — не єдине показання до застосування нейропептидів. Церебралізін® зарекомендував себе як ефективний засіб уповільнення когнітивних порушень, пов'язаних із фізіологічним старінням. Що він дає? В Інституті геронтології проведено комплексний аналіз дії препарату Церебралізін® у хворих на цереброваскулярну патологію (атеросклеротичний інсульт). Встановлено, що Церебралізін® чинить мультимодальну дію, гармонізує біоелектричну активність головного мозку (знижує потужність повільних ритмів) на тлі підвищення потужності основного ритму електроенцефалограми —  $\alpha$ -ритму. Підвищується реактивність головного мозку. Також зазначено, що Церебралізін® чинить вазоактивну дію, поліпшуючи кровотік в окремих судинах каротидного та вертебробазиллярного басейну. У результаті виникає можливість уповільнення вікової нейрокогнітивної дисфункції. Профілактичний курс становить 10–15 інфузій, але обов'язково під контролем енцефалограми та швидкості мозкового кровотоку.

— Які переваги, на ваш погляд, у перорального нейропептиду Мемопруву?

— Передусім винайдення пероральної форми уможливило застосування нейропептидних препаратів в амбулаторних умовах. По-друге, це зручність вживання, що означає більшу прихильність пацієнта до лікування. По-третє, біологічне походження Мемопруву забезпечує задовільну спорідненість із таргетними клітинами та швидкодію. У результаті використання Мемопруву доведено покращуються пам'ять, сон та настрої. Особисто я часто рекомендую вживати Мемопрув пацієнтам після інсульту в комбінації з ноотропними препаратами, які впливають на інші медіаторні системи. Однак основним показанням до вживання Мемопруву залишається профілактика старіння та полегшення вікозалежних когнітивних порушень. Ми вирішили провести власне дослідження можливих ефектів цієї дієтичної добавки при фізіологічному старінні. Наразі група моїх колег вживає Мемопрув щоранку. Вже через 1 міс очікуємо на перші результати.

— З якого віку можна рекомендувати активне вживання Мемопруву?

— Починати вживання Мемопруву можна з молодого віку, але все залежить від конкретних обставин. Зокрема це виправдане навіть у 18-річній людині, якщо вона перенесла травму або в неї обтяжлива генетика. Я називаю такі засоби «фізіологічними».

□  
Інтерв'ю провела Юлія Жарікова,  
світлина люб'язно надані Т. Міщенко,  
В. Холіним та С. Кузнецовою

\*Crook Th.H., Ferris S.H., Alvarez X.A. et al. (2005) Effects of N-PEP-12 on memory among older adults. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20(2): 97–100. doi: 10.1097/00004850-200503000-00006.



# Приборкай енергію ХВИЛІ



## ТОПІРОМАКС

ТОПІРАМАТ

- Доведена ефективність у лікуванні резистентних форм епілепсії<sup>1-3</sup>
- Препарат першої лінії для профілактики мігрені<sup>4</sup>
- Один з найдоступніших за ціною топіраматів в Україні<sup>5</sup>

 **acino**  
Швейцарські стандарти якості

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ТОПІРОМАКС

**Діюча речовина.** Топірамаат. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 1 таблетка містить топірамаат 25 мг або 100 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. **Фармакологічні властивості.** Топірамаат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполаризації мембрани нейрона; підвищує активність  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у деяких підтипах ГАМК-рецепторів, а також модулює активність самих ГАМК-рецепторів індукуючи потік іонів хлору в нейрон, що свідчить про посилення топірамаатом активності цього інгібіторного нейротрансмітера; перешкоджає активації каналом чутливості підтипу канат/AMPA (L-аміно-5- $\alpha$ -цідрожин-5-метилізоксазол-4-пропіоніова кислота)-рецепторів до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспарату (NMDA) щодо підтипу NMDA-рецепторів. **Показання.** Монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно-генералізованих нападах та з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами. Додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно-генералізованих нападах, або з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами та лікування при нападах, асоційованих із синдромом Леннокса – Гасто. Профілактика нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамаат не рекомендований при гострих станах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Профілактика мігрені у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують ефективні методи контрацепції. **Побічні реакції.** Назофарингіт, анемія, гіперуричність, анорексія, зниження апетиту, депресія, брадикардія, безсоння, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, порушення спонтанного мовлення, зміни настрою, запаморочення, головний біль, парестезія, сонливість, анкілоз, погіршення пам'яті, гіпоглікемія, порушення координації, інстабілізація, дизартрія, диплопія, заплутаність зору, розлади зору, біль у вухах, вертільно-порушення слуху, диспное, риноррехія, диспепсія, діарея, нудота, дискомфорт у животі, паросмієві слюзові оболонки порожнини рота, гастрит, алергія, свербіж, висипання, артралгія, спазми м'язів, м'язова слабкість, біль у м'язах грудної клітки, дизурія, нефролітаз, часте сечовипускання, втомлюваність, астения тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. л. МОЗ України:** № UA/9877/01/01, № UA/9877/01/02, Наказ МОЗ України № 537 від 01.08.2014 р. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8.

ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1, Stephen L.J., Sills G.J., Brodie M.J., Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study, Epilepsia, 2000 Aug; 41(8): 977-80.  
2, Pullman L, et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2, Art. No.: CD001417.3. Інструкція для медичного застосування препарату Топіромакс, Р. л. МОЗ України: № UA/9877/01/01, № UA/9877/01/02, Наказ МОЗ України № 537 від 01.08.2014 р., 4, Loder E, et al. Headache 2012; 52: 930-945. 5, Шоттиневич «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)



# Епілепсія, мігрень, гіперкінези: механізм-індукована симптоматична терапія

Ю.В. Жарікова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

**Анотація.** Відповідно до сучасних уявлень епілепсію, мігрень та есенціальний тремор розглядають як коморбідні неврологічні захворювання зі схожою патофізіологією, в основі якої лежать зміни біоелектричної активності великих півкуль головного мозку. Внаслідок схожих патогенетичних механізмів у пацієнтів виникають спільні пароксизмальні порушення епілептичного та неепілептичного генезу. Клінічна картина мігрені, епілепсії та есенціального тремору представлена нападами головного болю, вегетативними розладами та психоневрологічними порушеннями. У статті досліджено поширеність, основні спільні патогенетичні фактори виникнення патологічних станів, особливості клінічної картини та їх зв'язок із патофізіологічними змінами в центральній нервовій системі. Особливо увага приділена механізм-індукованій терапії при комплексному лікуванні порушення біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з епілепсією, мігренню та гіперкінезами.

**Ключові слова:** епілепсія, мігрень, гіперкінез, тік, есенціальний тремор, топірамаат.

## Мігрень

Мігрень — хронічне захворювання, особливістю якого є епізодичний характер інтенсивного головного болю (ГБ). Відповідно до сучасних уявлень мігрень вбачається як первинна нейрогенна дисфункція, яка проявляється нападами перехідних больових та небольових розладів, розділених безсимптомними інтервалами. Ключову роль у виникненні порушення відводять дисфункції тригеміноваскулярної системи, однак механізми, які запускають послідовний ланцюг та активують напад, залишаються незрозумілими. Поширеність мігрені в популяції становить 6–18%, переважно у жінок [1]. Незважаючи на різноманіття клінічних форм, виділяють мігрень з аурую та без аури. Фундаментальною характеристикою мігрені залишається фазовість перебігу, яка складається з продрому, аури, цефалгії, постдрому. На основі результатів експериментальних та клінічних досліджень висунуто гіпотезу існування «мігренозного генератора» як основного механізму реалізації багатофазового процесу мігренозного нападу.

### Патофізіологія мігрені

Неврологічні симптоми аури дослідники пов'язують з виникненням коркової депресії, яка реєструється на електроенцефалограмі (ЕЕГ) як хвиля деполяризації нейронів кори головного мозку (ГМ). Деполяризація нейронів та глії співпадає зі зниженням мозкового кровопостачання потиличної частки кори з поширенням на передні відділи кори. При цьому короточасний період гіперперфузії змінюється на коркову олігемію. Дисбаланс нейронально-гліального гомеостазу поглиблює коркову депресію та ініціює виникнення аури. Слід зазначити, що сенсорні порушення при мігрені, особливо гіперчутливість до світла, пов'язані зі зниженням порогу збудження потиличної кори порівняно з особами, у яких не відмічають мігрені.

### Діагностика

Встановлення діагнозу мігрені базується на анамнестичних даних та результатах клінічного та неврологічного дослідження. Лабораторні та інструментальні дослідження зазвичай спрямовані на виключення іншої патології ГМ. Після нападу мігрені відмічають високу частоту тривожно-депресивних розладів.

Міжнародне товариство головного болю (International Headache Society) рекомендує для застосування наступні діагностичні критерії мігрені.

- A. Кількість нападів з ознаками B–D  $\geq 5$ .
- B. Тривалість нападу ГБ 4–72 год (неліковані або неадекватно ліковані).
- C. Наявні  $\geq 2$  характеристик ГБ:
  - локалізація з одного боку;
  - пульсуючий характер;
  - інтенсивність від помірної до тяжкої;

- посилення при фізичному навантаженні.
- D. ГБ супроводжується  $\geq 1$  ознакою:
  - нудота та/або блювання;
  - фото- та/або фонофобія.
- E. Не виявлено асоціації ГБ з іншими патологічними станами. Для мігрені з аурую притаманні наступні ознаки.
  - A. Частота нападів ГБ тривалістю 4–72 год  $\geq 2$ .
  - B. Мігренозна аура відповідає критеріям B і C.
  - C. Симптоми аури не пов'язані з будь-яким іншим патологічним станом.

## Епілепсія

Клінічна актуальність епілепсії зумовлена поширеністю стану, що характеризується наявністю  $\geq 2$  судом, як ізольованого симптому. Частота виявлення епілепсії вища у немовлят та осіб віком  $\geq 60$  років. Хоча в більшості випадків причину епілепсії виявити не вдається, до факторів, які підвищують ризик виникнення епілепсії у дорослих пацієнтів, відносять артеріальну гіпертензію, нейродегенеративні захворювання нервової системи, деменцію та черепно-мозкову травму. Підвищена частота епілепсії виявлена у пацієнтів зі злякисними гліомами та доброякісними пухлинами ГМ (астроцитомою, менингіома, олігодендрогліома) та пацієнтів, які перенесли інсульт.

### Сучасний погляд на патогенез епілепсії

У патогенезі епілептичного нападу приділяють увагу нейрональній нестабільності кори великих півкуль, яка призводить до виникнення на мембрані нейронів пароксизмального деполяризаційного зсуву. Підвищена схильність до деполяризації епілептогенних нейронів передусім пов'язана з ушкодженням мембрани або метаболічними порушеннями, які призводять до дисфункції  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ -потенціалзалежних каналів з послідовною дисрегуляцією позаклітинної концентрації іонів та трансмітерів, особливо ГАМК-ергічних. Дефіцит пригнічувального впливу на нейрональну мережу є основним чинником генерації епілептичних розрядів.

### Діагностика

Діагноз епілепсії встановлюють на підставі збору анамнезу та скарг пацієнта. Під час діагностики епілепсії настороженість сімейного лікаря має виникнути у разі скарг пацієнта на зміни свідомості, поведінки, що швидко минають, або виникнення стереотипних рухових розладів. Другим важливим фокусом є обставини нападу, особливо клінічна картина продромального періоду, який може характеризуватися роздратованістю, шлунково-кишковими, тривожно-депресивними симптомами, уповільненням рухової активності, нападом ГБ, ознаками аури. Відповідно до об'єднаних рекомендацій Американської академії

неврології та Американського товариства епілептологів (American Academy of Neurology/American Epilepsy Society — AAN/AES) особам з першим нападом рекомендовано провести ЕЕГ, комп'ютерну томографію чи магнітно-резонансну томографію ГМ. При цьому слід зазначити, що у 50% осіб епілептиформні патерни ЕЕГ типу піків та гострих хвиль можуть бути відсутніми при першому нападі. Шанси на виявлення епілептиформних змін електрофізіологічної активності ГМ підвищуються за умови депривації сну, проведення повторних ЕЕГ або при ЕЕГ-моніторингу. Розрізняють наступні фенотипи епілепсії:

- генералізована, тоніко-клонічна, тонічна, клонічна;
- мілоклонічна;
- абсанс;
- парціальна;
- вторинно-генералізована;
- недиференційована.

Генералізовані напади, зокрема абсанси, більш характерні для осіб молодого віку, тоді як у старших осіб відмічають вищу частоту парціальних нападів.

## Мігренозний та епілептичний напад: спільні ланки

Складний та багатофакторний механізм взаємозв'язку мігрени та епілепсії зумовив виникнення кількох односпрямованих гіпотез, зокрема ймовірного підвищення частоти захворюваності на мігрень до або після дебюту епілепсії. І хоча підтвердження гіпотези не знайшла, в обох патологічних станах наявні спільні фактори ризику. Зокрема, відмічена вища частота мігрени у пацієнтів із маніфестом епілепсії після черепно-мозкової травми, яка, у свою чергу, є фактором ризику мігрени. Крім того, ідіопатична та криптогенна епілепсія є ізольованим фактором ризику виникнення мігрени, особливо в осіб молодшого віку [2]. Клінічна картина епілепсії характеризується цілою низкою неврологічних симптомів, які виникають перед або водночас з ГБ, який відмічають у 59% пацієнтів. Головними відмінностями епілептичної аури від мігренозної є менша тривалість та більша вираженість вегетативних та психічних феноменів — висхідне епілептичне відчуття, нудота, страх, феномен «дежавю». Окремо в Міжнародній класифікації ГБ 2-ї редакції виділяють епілептичні напади, які виникають під впливом мігренозної аури. Епілептичний напад виникає впродовж 1 год після мігренозної аури з послідовним нападом мігрени, який відповідає діагностичним критеріям мігрени з аурую. Такий феномен отримав назву «мігралепсія». Поширеність епілепсії в осіб з мігреною досягає 17% з медіаною частоти виявлення 5,9% проти 0,5% у популяції, а поширеність мігрени у пацієнтів з епілепсією сягає 8–15% [3].

## Гіперкінези (тіки)

Найбільша поширеність гіперкінезів виявлена в дитячій популяції з найвищою частотою виявлення у віці 7–11 років, переважно у хлопчиків. Проте клінічна актуальність тікових розладів (ТР) зумовлена залишковими симптомами ТР, які виявляють у 25% дорослих [4]. Тіки — нерегулярні моторні та вокальні гіперкінези, що проявляються уривчастими стереотипними діями, які дитина може контролювати. Тіки часто супроводжуються синдромом дефіциту уваги, тривожністю, труднощами навчання, змінами настрою та порушеннями сну. Хоча етіологія порушення залишається нез'ясованою, ймовірно, ТР виникають внаслідок втрати геномної стабільності під впливом несприятливих зовнішніх факторів або нейрогенного стресу на тлі резидуально-органічних ушкоджень екстрапірамідної нервової системи.

У сучасних поглядах на патогенез ТР особливу увагу приділяють епілептиформній активності ГМ, яка водночас вважається ізольованим фактором ризику виникнення епілепсії. На підставі збігу клінічних ознак гіперкінезу та чітких епілептиформних змін на ЕЕГ ТР віднесено до межових станів між невротичними розладами та вже відомими формами епілепсії, а епілептогенез визнаний основним механізмом формування ТР [5].

## Есенціальний тремор

У дорослих найбільш поширеним гіперкінезом залишається тремор, який поділяють на фізіологічний та патологічний. Слід зазначити, що фізіологічний тремор є часткою нормального механізму моторного контролю. До патологічних типів тремору відносять есенціальний, паркінсонічний, мозочковий, невропатичний, тремор Голмса, тремор піднебіння, психогенний та тремор внаслідок дистонії. За біомеханікою тремор являє собою регулярні стереотипні рухи певної частоти, які класифікуються за топографією та характером, — тремор покою та тремор дії. Тремор дії підрозділяють на тремор, який виникає при підтримці пози (постуральний), та тремор, який виникає при усвідомленому руху (кінетичний або інтенційний). З клінічної точки зору, тремор може бути ізольованим симптомом або доповнювати клінічну картину неврологічного захворювання. За патогенезом тремор буває периферичного та центрального походження. Центральні механізми пов'язані з синхронними розрядами групи нейронів — генераторами тремору або «водіїв ритму».

Поширеним типом патологічного тремору є есенціальний тремор (ЕТ), який проявляється постурально-кінетичним тремором рук (97%), комбінацією з тремором голови та шиї (48%), мімічних м'язів/нижньої щелепи, голосу (62%), язика, тулуба, верхніх кінцівок. Виявлено підвищення частоти виникнення ЕТ в осіб з позитивним сімейним анамнезом та аутосомно-домінантним типом наслідування (50%) [6]. ЕТ може бути ізольованим симптомом або супроводжувати інші захворювання центральної та периферичної нервової системи, у тому числі дистонію, хворобу Паркінсона, хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, спадкову сенсорно-моторну полінейропатію I і II типів, синдром Гієна — Барре, уремічну, алкогольну та інші полінейропатії. Середній вік виникнення ЕТ становить 35–45 років, що призводить до значного зниження якості життя пацієнтів внаслідок виникнення нейрональних, синаптичних, системних, органних та організменних змін [7]. Нейрофізіологічні та біологічні аспекти тремору проявляються клінічними характеристиками, які представлені в таблиці.

### Патофізіологія

Патофізіологія ЕТ може бути зведена до двох основних механізмів: периферичного та центрального. Периферичні механізми пов'язані з ритмічною активністю в периферичних дугах сенсомоторних рефлекторних дуг та обезпечують генерацію фізіологічного тремору завдяки нерівномірному напруженню м'язів кінцівок. Основним патологічним ланцюгом індукції патологічного тремору вважають виникнення сигналу певної частотності в нейронному контурі внаслідок хвилі деполяризації. У результаті в ГМ формується генератор тремору, або центрального осцилятора, який являє собою групу нейронів зі спонтанною ритмічною активністю. Розряди синхронізуються в нейронному контурі, який складається з кількох нейронних ядер та їх аксональних відростків. Таким чином, індукція тремору пов'язана з виникненням нейронних контурів, якими циркулює хвиля деполяризації з послідовним генеруванням сигналу певної частоти. Згідно з другою гіпотезою, яка отримала підтвердження при дослідженні на тваринах, синхронізацію ритмічної активності через міжнейрональні зв'язки спричиняє виникнення центрального осцилятора (водія ритму) в нижній оливі таламусу. Крім цього, центральний механізм генерації тремору пов'язують з розладами сигнальних шляхів, які проходять через мозочок.

На рис. 1 зображені патоморфологічні зміни, виявлені в неокортексі мозочку у пацієнтів із ЕТ.

### Клінічні симптоми

Для ЕТ притаманний моносимптомний дебют з виникненням помірного асиметричного кінетичного тремору верхніх кінцівок (95%) з початковою частотою 4–12 Гц [8]. Маніфест ЕТ не залежить від віку, однак у віковій категорії >65 років виявлено поширення ЕТ до 5%, а частота його виявлення в осіб віком ≥95 років досягає 20% [9]. Іншими клінічними ознаками ЕТ є виражена атаксія та хиткість ходи, більша за вікові порушення [10]. У 16,3% пацієнтів з ЕТ відмічали порушення узгодженості рухів очей в одному напрямку ( $p < 0,001$ ) [11]. Хоча прогресування ЕТ

Таблиця Клінічні характеристики типів тремору

Тремор	Частота, Гц	Особливості	Тип тремору	Додаткові симптоми
Посилений фізіологічний	6–13	Верхні кінцівки; білатеральний; симетрично	Постуральний, кінетичний	Відсутні
Есенціальний	4–11	Верхні кінцівки/голова, шия/язик/голос/тулуб; білатеральний; симетричний або асиметричний	Постуральний, кінетичний, інтенційний	На пізніх стадіях супроводжується дисфункцією мозочка легкого ступеня
При хворобі Паркінсона	4–7	Верхні та нижні кінцівки/обличчя/тулуб; уні- або білатеральний; асиметричний	У стані спокою, постуральний, кінетичний лише зрідка	Гіпокінезія, ригідність, хиткість пози
Дистонічний	5–10	Верхні та нижні кінцівки/голова; унілатеральний; з ураженням кількох нейрональних мереж (мономелічний)	Постуральний, кінетичний	Патологічна поза
Первинний ортостатичний	13–18	Нижні кінцівки, рідше тулуб та верхні кінцівки	Вертикальне положення	Хитка поза
Тремор піднебіння:				
• первинний	2–5	Піднебіння	У стані спокою	Ритмічний, що клацає, звук у вухах
• симптоматичний	2–7	Піднебіння/обличчя/верхні кінцівки	У стані спокою	Стовбурова/мозочкова симптоматика
Тремор Голмса (рубральний/середньомозковий)	3–6	Верхня кінцівка/нижня кінцівка; унілатеральний	У стані спокою, постуральний, інтенційний	Гіпокінезія, ригідність, хиткість пози, атаксія, стовбурова симптоматика
Мозочковий	3–5	Верхня кінцівка/нижня кінцівка/тулуб/голова	Постуральний, кінетичний, інтенційний	Атаксія, дисметрія, адіадохінез

асоційоване зі зменшенням амплітуди тремору, на пізніх стадіях приєднується кінетичний компонент під час виконання цілеспрямованих моторних актів внаслідок поглиблення дисфункції мозочка. Зокрема, лікарю слід звернути увагу на порушення тандемої ходи та скарги пацієнта на хиткість. Під час неврологічного огляду привертає увагу розбіжність амплітуди рухів. Амплітуда рухів у пацієнтів з ЕТ найбільша в зап'ясткових суглобах зі зменшенням у дистальних (ліктьових та суглобах плеча) та проксимальних (п'ястно-фалангових та фалангових) суглобах. Результати досліджень свідчать про приєднання інтенційного компонента тремору у 50% пацієнтів з ЕТ [12]. У 20% пацієнтів виявлено ЕТ покою, але, на відміну від хвороби Паркінсона, це пізня ознака [13]. Нейродегенеративний характер ЕТ підвищує ризик виникнення когнітивного дефіциту та хвороби Паркінсона.

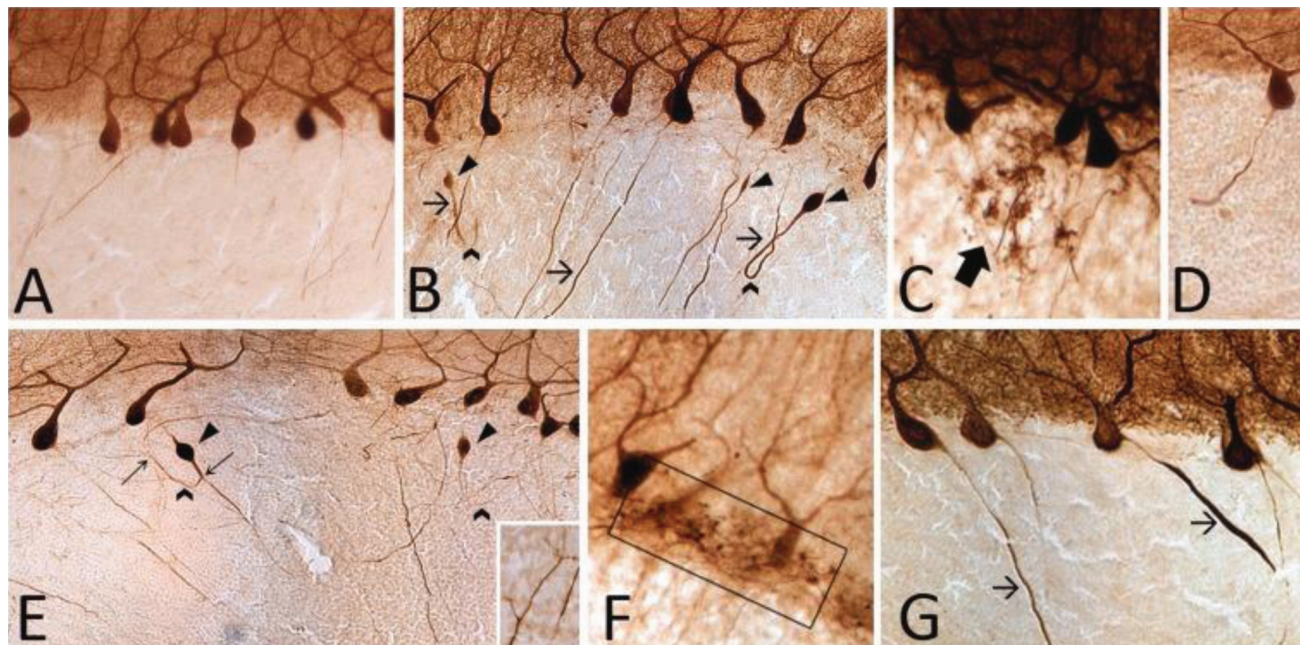
#### Діагностика

Соціально-медична проблематика ЕТ зумовлена прогресивним погіршенням якості життя пацієнтів. Крім того, ЕТ може виступати предиктором розвитку інших неврологічних порушень. Зокрема, ризик виникнення хвороби Паркінсона у пацієнтів з ЕТ підвищується у 4 рази [14]. Прогресуючий характер ЕТ та збільшення амплітуди рухів так чи інакше обмежують працездатність

у 15–25% пацієнтів, у зв'язку з чим дослідники піддали сумніву доцільність терміну «доброякісний тремор» [15]. Згідно з результатами дослідження тремор рук погіршується на 2–5% кожного року з послідовним поширенням на шию та голову, при цьому ризик виникнення тремору шиї, голосу та нижньої щелепи у жінок вищий порівняно з чоловіками [16]. Враховуючи відсутність специфічних та чутливих лабораторних та візуалізуючих ознак, діагноз ЕТ встановлюють на підставі клінічного оцінювання за наступними основними критеріями.

1. Частота виникнення тремору кінцівок та/або голови становить <1 разу на тиждень.
2. Виникнення тремору при підтримці пози або під час вчинення дії.
3. Виключення неврологічних захворювань.
4. Виключення виникнення тремору як побічного ефекту від застосування фармакотерапії з приводу будь-якого захворювання (вальпроат натрію, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, симпатоміметики, препарати літію).
5. Особливості сімейного анамнезу.
6. Можливий вплив токсичних речовин (ртуть, свинець, марганець).

Рисунок 1 Патоморфологічні зміни в неокортексі мозочка у пацієнтів з есенціальним тремором



Збільшені у 100 разів результати гістоімунологічного дослідження кальбіндину — протеїну з сімейства цитоплазматичних білків, що зв'язують цитоплазматичний  $Ca^{2+}$ , експресується в певних класах нейронів мозку ссавців, особливо в дендритах і перикарії клітин Пуркін'є мозочка, але також міститься в багатьох ГАМК-ергічних інтернейронах кори. А — варіант нормальної візуалізації тонких аксонів; В — три торпеди (голівки стріли), дві з яких знаходяться на колатераліях; С — потовщення аксонів (короткі стріли); D — дугоподібні потовщені аксони; E — стріли з повторювальними колатераліями та аксональними розгалуженнями; F — візуалізація частки колатерального сплетіння в шарі клітин Пуркін'є; G — потовщення аксонів [18].



Останнім часом дослідники приділяють увагу нерухомим порушенням у пацієнтів з ЕТ. Сенсорні зміни полягають у вищій частоті виявлення погіршення слуху порівняно з контрольною групою відповідного віку [17]. Рідше відмічають ольфакторні розлади, тривожно-депресивний розлад, а також когнітивні розлади — від помірного порушення виконавчої функції до деменції [7].

Лабораторний діагностичний маршрут пацієнта з підозрою на ЕТ містить рутинне дослідження гормонів щитоподібної залози та електролітного балансу крові, функціональної здатності печінки та нирок. Оцінка неврологічного статусу передбачає визначення топічного розподілу тремору та стану активації стереотипних рухів (тремор покою, інтенційний), оцінку частоти тремору та виявлення системних ознак неврологічних захворювань. З метою оцінки клінічного стану пацієнта з ЕТ та ефективності терапії рекомендовано застосування шкали оцінки ЕТ (The Essential Tremor Rating Assessment Scale — TETRAS). Результати поверхневої електроміографії та акселерометрії характеризують активацію м'язів, ритмічність та частоту м'язових скорочень. Методи нейровізуалізації застосовують для виявлення патоморфологічних змін мозочка. Зокрема, відмічено зменшення кількості клітин ГАМК-ергічних гальмівних нейронів кори мозочка (клітин Пуркін'є) та виникнення тілець Леві, що свідчить на користь нейродегенеративного походження ЕТ [18]. Однак діагностичні підходи залишаються нестандартизованими, а перехрест з клінічними ознаками інших уражень нервової системи нейродегенеративного та судинного генезу веде до зміни діагнозу у 30–50% пацієнтів з ЕТ впродовж 1 року [13].

#### Патофізіологічний зв'язок між клінічними станами з пароксизмальною активністю

У сучасних поглядах на патогенез клінічних станів з пароксизмальною активністю приділяють увагу спонтанній мембранній нестабільності нейронів кори великих півкуль. Настання раптової тривалої деполяризації нейронів призводить до виникнення на клітинній мембрані пароксизмального деполяризаційного зсуву з послідовними структурними та функціональними змінами в нейронних мережах зі стійкою схильністю до синхронізованої гіперзбудливості й судом. Водночас метаболічний дисбаланс та порушення регуляції концентрації екстраклітинних іонів та/або трансмітерів призводить до накопичення іонів в екстраклітинному просторі та посилює збудливість нейронних мереж. У результаті виникає передумова для епілептизації ГМ, яка призводить до надмірної діяльності нейронних мембран, синаптичних змін та дисфункції сигнальних шляхів.

#### Механізм-індукований підхід до лікування пароксизмальних станів

Тривалий перебіг неврологічних розладів впливає на звичайну поведінку та знижує якість життя пацієнтів. Тому сучасний підхід до лікування епілептогенних станів базується на вчасному виявленні потенційної неврологічної коморбідності та адекватному лікуванні з наданням переваги механізм-індукованій симптоматичній терапії.

Топірамаат є одним з препаратів 1-ї лінії, які рекомендовані при лікуванні станів із пароксизмальною активністю. Механізм дії топірамаату полягає у ферментозалежному блокуванні потенціалозалежних  $\text{Na}^+$ -каналів, що забезпечує деполяризацію мембрани нейронів та тривало обмежує виникнення повторних потенціалів. Молекула топірамаату впливає на нейротрансмітерну активність ГАМК-рецепторів внаслідок пригнічення глутаматних іонотропних рецепторів і, таким чином, модулює проведення сигналів у хімічних синапсах. Найбільша доказова база накопичена щодо протисудомної ефективності топірамаату при лікуванні епілепсії як у монотерапії, так і в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами. Так, результати контрольованого дослідження з випадковою вибіркою засвідчили, що за умови застосування топірамаату в дозі 125 мг/добу частота нападів в інтервенційній групі знизилася на 36% впродовж 28 днів ( $p=0,004$ ) [19].

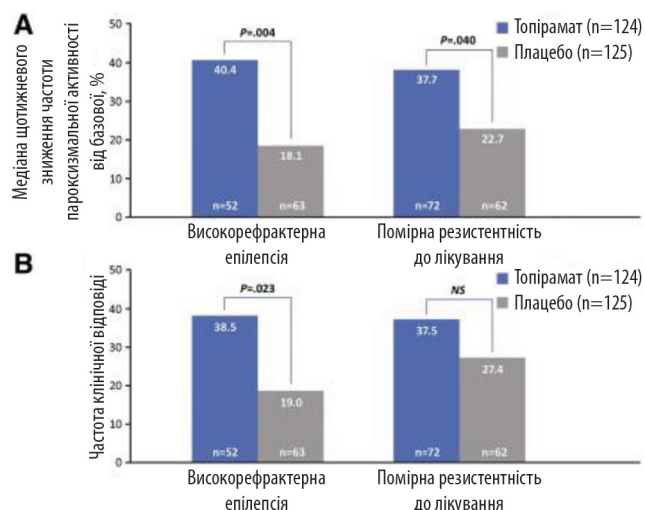
Дозу топірамаату визначають емпіричним шляхом, починаючи з 25–50 мг/добу у дорослих пацієнтів з подальшим титруванням

за 1–2 тиж до 200–400 мг/добу з метою отримання бажаного клінічного ефекту [20]. Дослідження терапевтичних ефектів топірамаату надало результати щодо підвищення частоти отримання клінічної відповіді у пацієнтів із рефрактерною епілепсією. Ад'ювантна терапія топірамаатом модифікованого вивільнення в дозі 200 мг/добу знижує частоту судом у пацієнтів з підгрупи фармакорезистентної епілепсії майже у 2 рази порівняно з плацебо (на 38,5% в інтервенційній групі проти 19% у контрольній;  $p=0,023$ ). У результаті проведеного аналізу дослідники дійшли висновку, що за умови титрування дози топірамаату на 50 мг/тиж частота епілептичних нападів у підгрупі з вираженою фармакорезистентною епілепсією становила <40,4%; у підгрупі пацієнтів з епілепсією з помірною резистентністю застосування топірамаату знижувало частоту нападів на <18% від базового рівня ( $p=0,004$ ). Виявлене в підгрупі фармакорезистентної епілепсії покращення самопочуття за шкалою оцінювання самопочуття вказувало на підвищення якості життя пацієнтів та можливість повернення до рутинної діяльності. На рис. 2 зображено ефективність застосування ад'ювантної терапії топірамаатом у пацієнтів із фармакорезистентною епілепсією [21].

Найбільш дослідженим неепілептичним ефектом від застосування топірамаату наразі є профілактика мігрені. Топірамаат негайного вивільнення залишається препаратом 1-ї лінії для профілактики та лікування мігрені. Огляд результатів 4 досліджень свідчить про хороший терапевтичний ефект від застосування підтримувальної дози топірамаату 50–200 мг/добу у пацієнтів із мігренню [22]. Доведено знижувалася частота нападів мігрені у двох інтервенційних підгрупах топірамаату в дозі 100 та 200 мг/добу порівняно з контрольною ( $p<0,001$ ). У 46,3% пацієнтів вдалося досягти зниження частоти щомісячних нападів мігрені на 50%, а кожний 4-й пацієнт заявляв про зниження частоти нападів мігрені на 75% [23]. На рис. 3 продемонстровано ефективність топірамаату при лікуванні мігрені порівняно з плацебо.

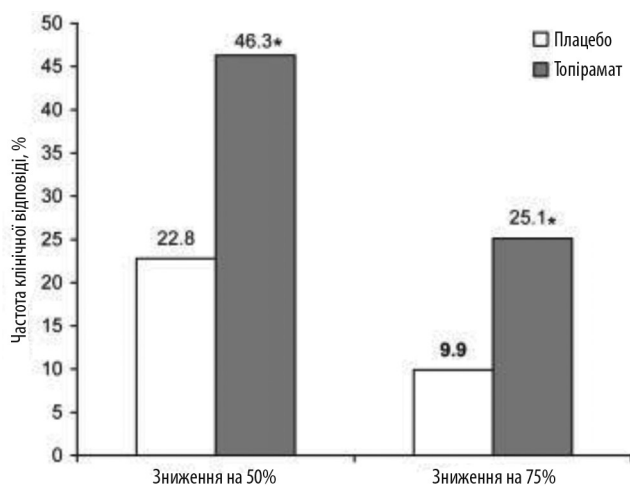
Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (пропранолол), барбітурати (примідон) та топірамаат є препаратами 1-ї лінії при лікуванні ЕТ. Хоча клінічної відповіді на терапію пропранололом та примідоном вдається досягти у 50–70% пацієнтів, застосування цих препаратів істотно обмежене поганою переносимістю та високою частотою побічних ефектів, особливо у пацієнтів із серцево-судинною та респіраторною коморбідністю. Масштабне багатокентрове контрольоване з випадковою вибіркою дослідження продемонструвало позитивний терапевтичний ефект від монотерапії топірамаатом у пацієнтів із ЕТ. За допомогою шкального методу виявлено покращення клінічного стану на 29% у пацієнтів інтервенційної групи порівняно з контрольною ( $p<0,001$ ). Отриманий від застосування топірамаату терапевтичний ефект асоційований з покращенням рухових функцій та якості життя ( $p=0,001$ ). Виявлено високу переносимість препарату. Серед небажаних побічних ефектів найвища частота виявлена для парестезій (5%) та погіршення апетиту (5%) [24]. Аналіз результатів систематичного огляду трьох контр-

Рисунок 2 Аналіз ефективності додаткового застосування топірамаату у пацієнтів із помірною та вираженою фармакорезистентною епілепсією

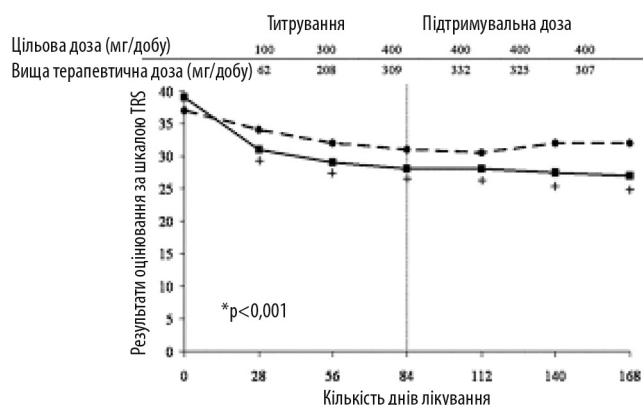




**Рисунок 3** Ефективність топірамату при лікуванні мігрені порівняно з плацебо



**Рисунок 4** Ефективність застосування топірамату у пацієнтів з есенціальним тремором



Суцільна лінія — інтервенційна група топірамату, пунктирна лінія — група плацебо. Титування почалося з нульового дня. Найбільші відмінності оцінки вираженості тремору в інтервенційній та контрольній групі відмічали під час 1-го відвідування (28-й день) при застосуванні топірамату в дозі 100 мг/добу.

ольованих з подвійним засліпленням досліджень з випадковою вибіркою у пацієнтів віком  $\geq 18$  років з важкими проявами ЕТ свідчить, що застосування топірамату в дозі 400 мг/добу клінічно значуще зменшує вираженість симптомів ЕТ за шкалою оцінювання тремору (Fahn-Tolosa-Marin tremor rating scale — TRS) порівняно з контрольною групою ( $p < 0,0001$ ). Дослідники дійшли висновку, що завдяки зменшенню вираженості симптомів тремору застосування топірамату покращує функціональну спроможність пацієнтів з помірними та важкими ознаками ЕТ [25]. На рис. 4 продемонстровано ефективність лікування топіраматом пацієнтів з ЕТ.

## Висновок

Таким чином, на підставі накопичених знань про організацію нервової системи закладені основи для розуміння нейропатологічних механізмів виникнення і розвитку дисфункції ГМ. Важливість проблеми пароксизмальних станів зумовлена значущим зниженням якості життя та підвищенням ризику інвалідації пацієнтів. Однак на практиці прийняття раціонального клінічного рішення становить певні труднощі, які зумовлені поліваріантністю клінічних характеристик пацієнтів з епілептогенними станами. Одним з ефективних та безпечних методів підтримання постійного «потенціалу спокою» та зниження частоти пароксизмальних епізодів є механізм-індукована симптоматична терапія, яка наразі залишається компромісом між клінічною ефективністю та побічними ефектами.

## Список використаної літератури

- Silberstein S.D. (2015) Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 21: 973–989. doi: 10.1212/CON.000000000000199.
- Kasteleijn-Nolst Trenité D., Parisi P. (2012) Migraine in the borderline of epilepsy: «migralepsy» an overlapping syndrome of children and adults? *Epilepsia*, 7: 20–25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03711.x.
- Kossoff E.H., Andermann F. (2010) Migraine and epilepsy. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 17(2): 117–122. doi: 10.1016/j.spen.2010.04.005.
- Fernandez-Alvarez E., Arzimanoglou A., Toloza E. (2005) Prevalence of paediatric movement disorders. *Paediatric Movement Disorders*, 1–17. doi: 10.1002/mdc3.12399.
- Gedye A. (1991) Tourette's syndrome attributed to frontal lobe dysfunction: numerous etiologies involved. *J. Clin. Psychol.*, 47: 233–252. doi: 10.1002/1097-4679(199103)47:2<233::aid-jcp2270470209>3.0.co;2-n.
- Whaley N.R., Putzke J.D., Baba Y. et al. (2007) Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 13(6): 333–339. doi: 10.1016/j.parkrel.2006.12.004.
- Louis E.D., Bromley S.M., Jurewicz E.C. et al. (2002) Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology*, 59(10): 1631–1633. doi: 10.1212/01.wnl.0000033798.85208.f2.
- Louis E.D., Frucht S.J., Rios E. et al. (2009) Intention tremor in essential tremor: Prevalence and association with disease duration. *Mov. Disord.*, 24(4): 626–627. doi: 10.1002/mds.22370.
- Louis E.D., Ferreira J.J. (2010) How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov. Disord.*, 25(5): 534–541. doi: 10.5334/tohm.632.
- Earhart G.M., Clark B.R., Tabbal S.D. et al. (2009) Gait and balance in essential tremor: variable effects of bilateral thalamic stimulation. *Mov. Disord.*, 24(3): 386–391. doi: 10.1002/mds.22356.
- Gitchel G.T., Wetzel P.A., Baron M.S. (2013) Slowed saccades and increased square wave jerks in essential tremor. *Tremor Other Hyperkines. (N Y)*, 3: tre-03-178-4116-2. doi: 10.7916/D8251GXN. eCollection 2013.
- Louis E.D., Gerbin M., Galecki M. (2013) Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *Eur. J. Neurol.*, 20(6): 949–954. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4.
- Cohen O., Pullman S., Jurewicz E. et al. (2003) Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch. Neurol.*, 60(3): 405–410. doi: 10.1001/archneur.60.3.405.
- Benito-León J., Louis E.D., Bermejo-Pareja F. (2009) Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *Neurological Disorders in Central Spain Study Group. J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry*, 80(4): 423–425. doi: 10.1136/jnnp.2008.147223.
- Busenbark K.L., Nash J., Nash S. et al. (1991) Is essential tremor benign? *Neurology*, 41(12): 1982–1983. doi: 10.1212/wnl.41.12.1982.
- Hardesty D.E., Maraganore D.M., Matsumoto J.Y. et al. (2004) Increased risk of head tremor in women with essential tremor: longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. *Mov. Disord.*, 19(5): 529–533. doi: 10.1002/mds.20096.
- Ondo W.G., Sutton L., Dat Vuong K. et al. (2003) Hearing impairment in essential tremor. *Neurology*, 61(8): 1093–1097. doi: 10.1212/01.wnl.0000086376.40750.a.
- Babji R., Lee M., Cortés E. et al. (2013) Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain*, 136 (Pt. 10): 3051–3061. doi: 10.1093/brain/awt238.
- Storey J.R., Calder S.C., Hart D.E. et al. (2001) Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 41(10): 968–975. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.01190.x.
- Gilliam F.G., Veloso F., Bomhof M.A. (2003) A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*, 60: 196–202. doi: 10.1212/01.wnl.0000048200.12663.bc.
- Hogan E.R., Blatt I., Lawson B. et al. (2014) Efficacy of Once-day extended topiramate (USL255): subgroup analysis based on the level of treatment resistance. *Epilepsy & Behavior*. doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.061.
- Hepp Z., Bloudek L.M., Varon S.F. (2014) Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J. Manag. Care Pharm.*, 20: 22–33. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.1.22.
- D'Amico D., Grazi L., Bussone G. (2006) Topiramate in the prevention of migraine: a review of its efficacy, tolerability, and acceptability. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2(3): 261–267. doi: 10.2147/ndt.2006.2.3.261.
- Ondo W.G., Jankovich J., Connor G. et al. (2006) Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 66(5): 672–677. doi: 10.1212/01.wnl.0000200779.03748.0f.
- Chang K.-H., Wang Sh.-H., Chi Ch.-Ch. (2015) Efficacy and Safety of Topiramate for Essential Tremor. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*, 94(43): e1809. doi: 10.1097/MD.0000000000001809.

# НЕ ДОЗВОЛЯЙ спогадам зникати



## МЕМОКС

МЕМАНТИН

- Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу<sup>1</sup>
- Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину<sup>2</sup>
- Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія)<sup>3</sup>

 **acino**  
Швейцарські стандарти якості

UA-MEMOKS-001/01/017

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС

**Діюча речовина.** Мемантин. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при деменції. **Фармакологічні властивості.** Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів. **Показання.** Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. **Побічні реакції.** Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.Л. МОЗ України:** № UA/13188/01/01, № UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 р. № 1664. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias // The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2-32. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29. Clin.Report, Jan, 2007, Summary, p. 8. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс. Р.Л. МОЗ України: № UA/13188/01/01, № UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 р. № 1664.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)



# Когнітивні порушення: рання діагностика та особливості лікування

А.Р. Хиць

Редакція журналу «Український медичний часопис»

## Актуальність проблеми

Деменція являє собою глобальну проблему системи охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі налічується близько 50 млн осіб із деменцією, і щорічно відмічають майже 10 млн нових випадків захворювання. Це одна з основних причин інвалідності та залежності в осіб похилого віку в усьому світі, яка чинить негативний фізичний, психологічний, соціальний та економічний вплив не тільки на пацієнтів із цим захворюванням, але й на осіб, що здійснюють догляд за ними, та суспільство в цілому [1].

З віком зміни відбуваються в усьому організмі, включаючи головний мозок. Особам похилого віку для вивчення нового завичай потрібно більше часу, вони гірше запам'ятовують інформацію, можуть втрачати дрібні речі. Зазвичай це ознаки легкої забудькуватості, а не серйозні проблеми з пам'яттю, характерні для хвороби Альцгеймера (ХА). Деменція не є нормальним процесом старіння. Тим не менш, за оцінками Товариства боротьби з хворобою Альцгеймера (Alzheimer's Society), 5–20% осіб віком старше 65 років мають помірні когнітивні порушення (ПКП). Це не є деменцією, але у більшості випадків ПКП прогресують і з часом трансформуються у деменцію [1, 2].

Коли людина починає відчувати втрату пам'яті та інші ознаки когнітивного зниження, це викликає стрес, відчуття невизначеності і стає нелегким випробуванням для пацієнта, членів його сім'ї, друзів, опікунів і навіть медичних працівників. Тому незалежно від того, яка причина когнітивних порушень, важливо якомога швидше з'ясувати, як це впливає на когнітивну функцію людини, щоб можна було своєчасно розробити відповідний план лікування.

## Критерії діагностики

Згідно з останнім переглядом Посібника з діагностики та статистики психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases — DSM)-V під когнітивним розладом розуміють зниження порівняно з преморбідним рівнем однієї чи кількох вищих мозкових функцій: сприйняття, пам'ять, психомоторна функція (пракис), мова, увага, керуючі функції, соціальний інтелект (табл. 1, 2) [3].

Національний інститут США з проблем старіння (National Institute on Aging) визначає ПКП як стан, при якому у людини наявні незначні проблеми з когнітивними здібностями, такими як пам'ять або мислення. Ці труднощі гірші, ніж зазвичай можна очікувати у здорових людей аналогічного віку, однак вони не настільки серйозні, щоб істотно заважати повсякденному життю, і тому не визначаються як деменція. Наприклад особи з ПКП не відчувають змін особистості чи інших проблем, характерних для ХА, вони все ще можуть піклуватися про себе та виконувати звичну повсякденну діяльність [4].

Для синдрому ПКП визначено чіткі діагностичні критерії (Petersen R., Touchon J., 2005) [5]:

- скарги на когнітивні порушення, висловлені пацієнтом та/або його найближчим оточенням (останнє краще);
- ознаки прогресуючого погіршення когнітивних функцій протягом останнього 1 року;
- об'єктивні свідчення когнітивних порушень, отримані за допомогою нейропсихологічних тестів;
- відносно збереження звичних для пацієнта форм повсякденної активності (можуть бути труднощі лише у складних і незвичних для пацієнта видах діяльності);

- відсутність деменції — результат за Короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-mental State Examination — MMSE) становить  $\geq 24$  балів.

## Діагностичні тести — простий інструмент для виявлення деменції

У багатьох випадках ранні прояви деменції залишаються поза увагою лікарів, і захворювання розпізнається лише на пізніх стадіях, коли у пацієнта вже наявні психотичні зміни, в той час як запідозрити деменцію у пацієнта можна за допомогою простих та доступних

Таблиця 1 Когнітивні функції [3]

Функція	Визначення
Сприйняття (гнозис)	Здатність сприймати та розпізнавати інформацію, що надходить від органів чуття
Пам'ять	Здатність запам'ятовувати, зберігати та багаторазово відтворювати отриману інформацію
Психомоторна функція (пракис)	Здатність складати, зберігати та виконувати рухові програми
Мова	Здатність до вербальної комунікації, включаючи розуміння зверненої мови, побудова власного мовного висловлювання, читання та письмо
Увага	Здатність своєчасно реагувати на сигнали, що надходять з органів чуття, концентруватися і зберігати протягом необхідного часу розумову працездатність, розділяти інформаційні потоки
Керуючі функції	Здатність до планування та контролю пізнавальної діяльності та поведінки, включаючи вибір мети (цілепокладання), побудова програми (програмування), перехід з одного етапу програми на інший (перемикання, інтелектуальна гнучкість) та зіставлення отриманого результату з метою (контроль)
Соціальний інтелект	Здатність до розуміння емоцій та логіки інших людей

Таблиця 2 Критерії діагностики когнітивних порушень за DSM V [3]

Тяжкість порушень	Критерій
Синдром ПКП (помірний нейрокогнітивний розлад)	Невелике зниження порівняно з колишнім рівнем однієї або декількох когнітивних функцій (увага, керуючі функції, пам'ять, мова, пракис, гнозис, соціальний інтелект), яке підтверджується скаргами пацієнта, інформацією від третіх осіб, включаючи лікаря, нейропсихологічними тестами або незалежною клінічною оцінкою. Когнітивні порушення не позбавляють пацієнта незалежності у повсякденній діяльності (у тому числі у складних її видах, наприклад при здійсненні фінансових операцій або прийомі ліків). Пацієнт залишається незалежним, проте повсякденна діяльність може вимагати від нього більших зусиль, ніж раніше, або застосування спеціальних стратегій подолання труднощів, що виникають. Когнітивні порушення наявні не лише під час делірію. Когнітивні порушення не пов'язані з іншими психічними розладами, наприклад з депресією або шизофренією
Виразений нейрокогнітивний розлад	Значне зниження порівняно з колишнім рівнем однієї або кількох когнітивних функцій (увага, керуючі функції, пам'ять, мова, пракис, гнозис, соціальний інтелект), яке підтверджується: скаргами пацієнта, інформацією від третіх осіб, включаючи лікаря; нейропсихологічними тестами або незалежною клінічною оцінкою. Когнітивні порушення позбавляють пацієнта незалежності у повсякденній діяльності (як мінімум у складних її видах, наприклад при здійсненні фінансових операцій або прийомі ліків). Когнітивні порушення наявні не лише під час делірію. Когнітивні порушення не пов'язані з іншими психічними розладами, наприклад з депресією або шизофренією



Рисунок Коротка шкала оцінки психічного статусу Mini-Cog (адаптовано з Tsoi K.K.F. et al., 2015) [4]



діагностичних інструментів. Найчастіше застосовуваний з них — MMSE, але, як показав систематичний огляд та метааналіз 11 скринінгових тестів, що застосовували у 149 дослідженнях за участю >49 тис. учасників, крім MMSE існує багато інших тестів для виявлення деменції з високою діагностичною ефективністю [6]. Зокрема, тест Mini-Cog (рисунок) і модифікована когнітивна Адденбрукська шкала (Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised) визнані найкращими альтернативними скринінговими тестами на деменцію, а Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment) — найкращою альтернативою для діагностики легких когнітивних порушень [7].

### Сучасні тенденції лікування

Відмінною рисою ХА є повільно прогресуюча загибель нервових клітин з атрофією відповідних відділів головного мозку, що поступово прогресує. Ключовим фактором у цьому патологічному процесі є накопичення позаклітинних амілоїдних бляшок навколо нейронів та гліальних елементів тканини головного мозку, які складаються з нерозчинних відкладень β-амілоїду — нейротоксичного пептиду, який утворюється з трансмембранного білка — попередника амілоїду [8, 9]. Загибель нервових клітин, у свою чергу, призводить до зміни функції моноамінергічних нейронних систем, що виділяють глутамат, норепінефрин і серотонін, і пригнічення синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну, що зумовлює погіршення діяльності холінергічних рецепторів, зміну чутливості глутаматних рецепторів та ранні когнітивні порушення. Окрім того, вивільнений глутамат також призводить до хронічної субпорогової активації NMDA-рецепторів — хронічна ексайтотоксичність глутамату, як наслідок відбувається нейродегенерація за рахунок входження в клітину токсичної кількості іонів кальцію та активації каскаду патологічних реакцій — оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та апоптозу. Ця патогенетична концепція ХА і є основою для підбору сучасної стратегії лікування пацієнтів.

На сьогодні для рутинної фармакотерапії ХА показано застосування двох класів препаратів — інгібіторів ацетилхолінерастери (іАХЕ) (донепезил, ривастигмін, галантамін) та антагоністів N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторів, до представників яких належить мемантин. Ці препарати включені до базисної терапії ХА та показані до застосування одразу, як тільки буде встановлено діагноз «деменція», обов’язково постійно та максимально тривало (пожиттєво). У рекомендаціях Управління з контролю за харчовими продуктами і

лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) застосування цих препаратів рекомендовано при ХА різного ступеня тяжкості (табл. 3) [10]. У гайдлайні Національного інституту охорони здоров’я та удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) ці препарати рекомендовані при лікуванні найпоширеніших форм деменції, включаючи її розвиток на тлі деменції Альцгеймерівського типу, судинної деменції, деменції з тільцями Леві та деменції при хворобі Паркінсона (табл. 4) [11]. Сучасні дані свідчать, що обидва типи ліків допомагають контролювати симптоми деменції, але працюють різними способами.

Препарати іАХЕ — базисна терапія ХА, яка схвалена для лікування при легкому та помірному перебігу захворювання. За даними попередніх досліджень, застосування іАХЕ знижувало прогресування ХА в довгостроковій перспективі [10, 11]. Однак сучасні дані свідчать, що хоча терапія іАХЕ і є ефективною, але їх застосування асоціюється з розвитком побічних ефектів, які включають ризик шлунково-кишкової кровотечі, особливо у пацієнтів з виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки або у тих, хто приймає протизапальні препарати, а також брадикардію або блокаду серця у хворих з/без серцевої недостатності, загострення бронхіальної астми або іншого захворювання легень та обструкцію відтоку сечі. Саме тому відповідно до вітчизняного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція», розробленого з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, при лікуванні ХА та наявності побічних ефектів чи протипоказів до іАХЕ перевагу слід надавати мемантину (табл. 5) [12].

Мемантин — перший клінічно доступний антагоніст глутамату для корекції когнітивних та поведінкових порушень при нейродегенеративних захворюваннях, який рекомендований як базова терапія деменції при ХА на різних її стадіях — від легкого ступеня до тяжких форм. Виступаючи в якості неконкурентного потенціалзалежного швидкого антагоніста NMDA-рецепторів з помірною афінністю, основа його дії полягає в зворотному блокуванні постсинаптичних глутаматних рецепторів. Відомо, що глутамат у нормі бере участь у процесах, пов’язаних із функціонуванням систем пам’яті та навчання. У разі розвитку деменції система глутаматної нейротрансмісії зазнає ряду змін, відбувається її значна активація, що призводить до гіперстимуляції постсинаптичних рецепторів. Це, у свою чергу, викликає ефект ексайтотоксичності — патологічного процесу, що викликає пошкодження та загибель нервових клітин під впливом нейромедiatorів, здатних гіперактивувати NMDA- та AMPA-рецептори, як правило, в результаті

Таблиця 3 Базові препарати для лікування деменції Альцгеймерівського типу (FDA, 2019) [10]

Базові препарати для лікування деменції Альцгеймерівського типу			
Призначення	Застосування	Механізм дії	Найбільш поширені побічні ефекти
Мемантин	Помірна та тяжка ХА	Антагоніст NMDA-рецепторів	Запаморочення, головний біль, обстипація, сплутаність свідомості
Донепезил + мемантин	Помірна та тяжка ХА	іАХЕ + антагоніст NMDA-рецепторів	Нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, обстипація, сплутаність свідомості
Донепезил	Легка, помірна та тяжка ХА	іАХЕ	Нудота, блювання, діарея
Ривастигмін	Легка, помірна та тяжка ХА	іАХЕ	Нудота, блювання, діарея, збільшення маси тіла, втрата апетиту, м’язова слабкість
Галантамін	Легка та помірна ХА	іАХЕ	Нудота, блювання, діарея, зменшення маси тіла, втрата апетиту

Таблиця 4 Рекомендації NICE щодо лікування деменції [11]

Група пацієнтів	Лікування деменції		
	Перебіг ХА		
	Легка	Помірна	Тяжка
Пацієнти з вперше встановленою ХА	Рекомендовано в якості монотерапії: • донепезил; • галантамін; • ривастигмін		Рекомендовано в якості монотерапії: • мемантин
Пацієнти, які не переносять iАХЕ	Рекомендовано в якості монотерапії: • мемантин		
Пацієнти, які застосовують iАХЕ	Розглянути можливість додаткової терапії: • мемантин		Запропонувати як засіб додаткової терапії: • мемантин
	Рекомендовано не відмінити терапію iАХЕ лише через тяжкість проявів хвороби		

Таблиця 5 Вітчизняні рекомендації: Уніфікований протокол медичної допомоги при деменції (МОЗ України, 2016) [12]

Клінічна ситуація	Лікування
Тяжкі форми деменції Альцгеймерівського типу	Мемантин
Помірні форми деменції Альцгеймерівського типу, коли наявна непереносимість iАХЕ або є протипоказання до їх застосування	Мемантин
Поведінкові порушення при деменції Альцгеймерівського типу, зокрема агресії/ажитації	Мемантин
Легкі та помірні форми ХА	iАХЕ

Таблиця 6 Рекомендовані дози мемантину, мг/добу [19]

Показання	1-й тиждень	2-й тиждень	3-й тиждень	4-й тиждень і далі, для тривалого застосування
Деменція Альцгеймерівського типу	5	10	15	20

надмірного входу кальцію в нервову клітину. Мемантин запобігає патологічному припливу іонів кальцію, не порушуючи при цьому фізіологічну нейротрансмісію, важливу для процесів навчання, пам'яті та підвищення повсякденної активності. За рахунок цього переривається каскад нейродегенерації, викликаний інфлюксом кальцію та оксидативним стресом постсинаптичних нейронів [13].

У Кокрейнівському систематичному огляді вивчали дані щодо ефективності та безпеки застосування мемантину у майже 10 тис. осіб з деменцією у 44 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях. Лікування мемантином порівняно з плацебо забезпечувало поліпшення, стабілізацію або менш виражене погіршення стану пацієнтів із ХА за ключовими напрямками оцінки: когнітивні можливості, функціонування та повсякденна активність, поведінка та загальне реагування [14].

У 2002 р. мемантин схвалений Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA), а у 2003 р. — FDA для лікування пацієнтів з помірною та тяжкою формою ХА [15, 16]. У США його також широко застосовують при ХА легкого перебігу [14]. Мемантин рекомендований як препарат 1-ї лінії для пацієнтів із тяжкою ХА, але на сучасному етапі його призначають у моно- або комбінованій терапії для лікування деменції Альцгеймерівського типу від легкої до тяжкої стадії. При помірному перебігу ХА мемантин рекомендований у разі непереносимості чи протипоказань до застосування iАХЕ. Так, рекомендації NICE щодо лікування деменції зазначають переваги мемантину при терапії помірної стадії ХА при непереносимості iАХЕ [11]. У клінічних дослідженнях продемонстровано, що мемантин чинив позитивний вплив на когнітивні функції хворих з деменцією Альцгеймерівського типу на всіх стадіях хвороби, при цьому його позитивний вплив на загальний результат лікування, поведінку та активність повсякденного життя був більш виражений при помірних/тяжких стадіях захворювання [14].

Важливо, що препарат не спричиняє серйозних побічних ефектів, які переважно пов'язані з високоафінними блокаторами NMDA-

рецепторів. Зазвичай побічні реакції є рідкісними, зіставні з такими при прийомі плацебо та включають запаморочення, закреп, діарею, нудоту, задишку, головний біль, слабкість тощо [17, 18].

Для досягнення терапевтичного ефекту тривалість застосування мемантину має бути пролонгована в індивідуалізованому форматі. Рекомендована підтримувальна доза мемантину становить 20 мг/добу (табл. 6). Слід зазначити, що більшість препаратів мемантину, представлених на фармацевтичному ринку України, випускають в дозі 10 мг для застосування 2 рази на добу, що є незручним і досить складним завданням для дементного пацієнта. У цьому аспекті перевагою препарату мемантину гідрохлориду Мемокс («Асіпо») є наявність **оптимального дозування 10 та 20 мг/добу, що забезпечує зручність прийому**. Препарат виготовляється на заводі «Synthon Hispania, S.L.» (Іспанія) і має підтверджену біоеквівалентність оригінальному препарату мемантину [19].

## Висновок

Когнітивні розлади — одна з найпоширеніших і значних проблем у неврології. Кількість пацієнтів з цією патологією збільшується щороку, і вони потребують максимально ранньої діагностики та лікування. При лікуванні пацієнтів з деменцією терапією вибору на сьогодні є антагоністи NMDA-рецепторів, зокрема мемантин, який рекомендований як базова терапія деменції різної етіології.

Мемантин зарекомендував себе як ефективний лікарський засіб для корекції когнітивних, поведінкових та функціональних порушень. Його ефективність у пацієнтів із деменцією доведена в багатьох клінічних дослідженнях. Препарат здатний уповільнювати прогресуюче зниження когнітивних можливостей та знижувати ступінь їх вираженості, покращувати загальний стан та повсякденну активність пацієнтів, а також знижувати частоту та вираженість поведінкових порушень. Завдяки доведеній ефективності та хорошій переносимості мемантин рекомендований для лікування деменції як в монотерапії, так і в поєднанні з препаратами групи iАХЕ.



UA-MEMO-PUB-122021-066

## Список використаної літератури

- WHO (2021) Dementia. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia).
- [www.alzheimers.org.uk/about-dementia/types-dementia/mild-cognitive-impairment-mci](http://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/types-dementia/mild-cognitive-impairment-mci).
- [dsm.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.books.978089042596.dsm17](https://doi.org/10.1176/appi.books.978089042596.dsm17).
- [www.nia.nih.gov/health/what-mild-cognitive-impairment](http://www.nia.nih.gov/health/what-mild-cognitive-impairment).
- Petersen R.S., Touchon J. (2005) Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. EADS-ADCS joint meeting, 10: 24–32.
- Tsoi K.K.F., Chan J.Y.C., Hirai H.W. et al. (2015) Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern. Med., 175(9): 1450–1458. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.
- [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org).
- Hardy J.A., Higgins G.A. (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science, 256(5054): 184–185. doi: 10.1126/science.1566067.
- Citron M. (2010) Alzheimer's disease: strategies for disease modification. Nat. Rev. Drug Discov., 9(5): 387–398. doi: 10.1038/nrd2896.
- [www.alz.org/media/Documents/fda-approved-treatments-alzheimers-ts.pdf](http://www.alz.org/media/Documents/fda-approved-treatments-alzheimers-ts.pdf).
- Pink J., O'Brien J., Robinson L. et al. (2018) Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. BMJ, 361: k2438. doi: 10.1136/bmj.k2438.
- МОЗ України (2016) Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція».
- Осадчий А.И. (2019) Базисная терапия болезни Альцгеймера: современные тенденции. Укр. мед. часопис, 1(1) (129): [www.umj.com.ua/article/138365](http://www.umj.com.ua/article/138365).
- McShane R., Westby M.J., Roberts E. et al. (2019) Memantine as a treatment for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, Iss. 3. Art. No.: CD003154.
- [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebixa](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebixa).
- FDA (2003) FDA approves memantine drug for treating AD. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen., 18(6): 329–330.
- NICE (2011) NICE technology appraisal January. Alzheimer's disease — donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine (review): final appraisal determination.
- Farlow M.R., Graham S.M., Alva G. (2008) Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. Drug Saf., 31(7): 577–585.
- Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin. Report, Jan. 2007, Summary, p. 8.





## Овестин® сприяє усуненню уrogenітальних симптомів, пов'язаних з менопаузою

- ✓ Дискомфорт в інтимній зоні
- ✓ Сухість
- ✓ Неприємні відчуття під час близькості
- ✓ Нетримання сечі



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

\*Реклама лікарського засобу. Ознайомлення з інструкцією та консультація з лікарем перед застосуванням є обов'язковими. Препарат відпускається без рецепта. Р.п. № UA/2281/02/01, рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України від 07.11.2018 р. № 2032.

Усі торговельні марки належать або використовуються на основі ліцензії групою компаній Aspen. ©2021 Група компаній Aspen або її ліцензіат. Усі права захищено. Унікальний номер: UA-EST-12-21-00001. Термін дії матеріалу — 365 днів від 16.12.2021 р.



# Переваги застосування місцевої форми естрогенів у лікуванні сечостатевого синдрому менопаузи

**О.В. Попков**

Українська асоціація кольпоскопії та цервікальної патології, Київ, Україна

**Анотація.** У статті представлено клінічні ознаки сечостатевого синдрому менопаузи, який є клінічним відображенням складних взаємодій на рівні естрогенового рецепторного апарату. Природне зниження рівня естрогенів призводить до поступового збільшення вираженості симптоматики у жінок. Патогенетично зумовленою терапією сечостатевого синдрому менопаузи є замісна терапія естрогенами. Системна терапія дає можливість зменшити вираженість симптомів, однак її застосування обмежено низкою небажаних ефектів. Засоби місцевої дії мають хороший профіль переносимості, нетривалий період досягнення ефекту в тканинах, можливість повторюваних курсів при мінімальних ризиках для таргетних тканин матки і молочної залози. Місцева терапія естроїолом дозволяє дієво допомагати пацієнткам з естрогендефіцитними станами, зумовленими сечостатевим синдромом менопаузи.

**Ключові слова:** естрогеновий рецептор, естрогени, сечостатевий синдром менопаузи, естроїол, Овестин®.

Уперше про менопаузу як про складний комплекс змін, що охоплює широке коло симптомів і зумовлений фізіологічною перебудовою роботи яєчників, заговорили наприкінці 1940-х років ХХ ст. Знадобилося понад чверть століття, щоб зрозуміти, що таргетні тканинні мішені реагують на естрогеновий дефіцит також по-різному, і це впливає на тканинну відповідь на запропоновану замісну терапію.

Сечостатевий синдром менопаузи (ССМ) визначається як сукупність клінічних ознак, зумовлених гіпоестрогенними змінами великих і малих статевих губ, клітора, пристінок піхви і входу у піхву, тканин піхви, уретри та сечового міхура, які виникають у жінок у період менопаузальної перебудови і менопаузи. Уперше термін був запропонований у 2014 р. і замінив попередню назву «атрофічний вагініт» або «вагінальна атрофія».

Склад симптомів ССМ відображає локальний дефіцит естрогенових гормонів: сухість, подразнення та дискомфорт; сексуальні симптоми відсутності змащення, біль під час статевого акту та симптоми прискорених покліків до сечовипускання, дизурії та рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів. Комбінація ознак залежить від тривалості дефіциту, індивідуальної генетичної схильності до реакції на недостатню естрогенову стимуляцію, а також вторинних змін, що супроводжують ознаки дефіциту. При цьому необхідно послідовно виключати й інші захворювання, які можуть супроводжуватися подібними симптомами.

Хоча атрофія піхви зазвичай виникає у жінок у період менопаузи, її можуть відмічати у жінок будь-якого віку, у яких виявлено зниження естрогенної стимуляції тканин сечостатевої системи. У жінок у період пременопаузи гіпоестрогенний стан може виникати в післяпологовий період або в період тривалого годування грудьми, а також внаслідок гіпоталамічної аменореї або застосування антиестрогенів у складі ад'ювантної терапії раку молочної залози. При цьому не в усіх жінок відмічають симптоми, проте уважна клінічна оцінка може допомогти розпізнати цей стан. У літературі є багато оглядів щодо рецепторів естрогенів та їх лігандів [1–9], а також впливу естрогенів на специфічні типи тканин [4, 10–31].

Білок, що зв'язує естроген, — рецептор, нині відомий як естрогеновий рецептор  $\alpha$  (ER $\alpha$ , також відомий як ER1 або Esr1). Наше розуміння зв'язування комплексу рецептора естрогену з ДНК, транскрипції в РНК і наступного синтезу білка розвивалися протягом 1960–1970-х років. Генетичний механізм дії включає транскрипцію і переведення генів в активний стан, тому він характеризується часом, який потрібний (години), щоб отримати клінічну відповідь. Другий естрогенний рецептор ідентифікований у 1986 р. [32] і названий естрогеновим рецептором  $\beta$  (ER $\beta$ , також відомий як ER2 та Esr2). Як і ER $\alpha$ , ER $\beta$  — фактор транскрипції, що активується лігандом, тому вони мають повільний початок дії та стійку геномну

відповідь. Ще в 1970-х роках у літературі з'явилися повідомлення про швидку відповідь на вплив естрогену, швидкість якого неможливо було пояснити геномними діями. Естрогенчутливий рецептор, пов'язаний з G-білком під назвою GPR30 або GPER, добре вивчений на сьогодні.

Водночас з дослідженнями структури рецепторів розпочалися роботи з вивчення фізіологічних ефектів. Ми також можемо вивчити рецептор естрогену з точки зору його фізіологічних функцій. Початкове визначення дії естрогену — гормон репродукції, який готує матку до прогестеронової стимуляції та забезпечує механізм репродукції. Сьогодні не підлягають сумніву й інші функції естрогенів, які мають вирішальне значення не тільки для органів репродукції. Рецептори естрогену чинять специфічну дію на серцево-судинну систему [10–13], головний мозок [14, 15], кістки [16, 17], печінку [18, 19], жирову тканину [19–21], товсту кишку [22, 23], шкіру [24, 25, 57], передміхурову залозу [26, 27], яєчка [28, 29], епідідіміс [30, 31] та слинну залозу [4]. Таким чином, рецептори естрогенів слугують безпеченню безлічі органних функцій.

З точки зору фармакології, ефекти як агоністів, так і антагоністів рецепторів естрогену є клінічно значущими. Агоністи рецепторів естрогену використовують переважно у сферах застосування комбінованих гормональних контрацептивів і постменопаузальної гормональної терапії. Плейотропна дія естрогенів спричиняє низку дозозалежних побічних ефектів. Наприклад, естрогени у протизапальних засобах підвищують ризик виникнення побічних реакцій з боку серцево-судинної системи, особливо у жінок, що палять [33, 34]. Естрогенові рецептори також є мішенню для класичних антагоністів (тамоксифен, фулвестрант) і селективних модуляторів рецепторів естрогену (Selective estrogen receptor modulators — SERM), у фулвестранту, що належить до категорії селективних інгібіторів рецепторів естрогену (selective estrogen receptor down-regulator — SERD), його зв'язування з рецептором призводить до протеасомної деградації рецептора [35]. SERM діють як агоністи рецепторів естрогену в деяких естрогенчутливих тканинах і як антагоністи в інших місцях, де знаходяться естрогенові рецептори [33, 36]. Із засобів, що становлять інтерес у фокусі генітоуринарних симптомів, на ринку США з'явився препарат оспеміфен, який є агоністом рецепторів естрогену в епітелії піхви, ендометрії та кістковій тканині і чинить антиестрогенну дію в молочній залозі. Його застосовують для лікування диспареунії, яка може виникнути у жінок у період постменопаузи [37].

Щоб бути об'єктивними, розглянемо рецептори естрогенів з точки зору патології. З естрогеном пов'язано близько 75% випадків гормонзалежного раку грудей (наявність естрогену

стимулює ріст цих пухлин). Як згадувалося вище, пригнічення дії естрогенів у тканинах молочної залози — важливий етап лікування чутливих до естрогену пухлин. Ці лікувальні стратегії включають застосування специфічних антагоністів рецепторів естрогену, таких як фулвестрант, SERM, тамоксифен, або запобігання синтезу естрогену за допомогою інгібіторів ароматази, таких як анастрозол, летрозол і екземестан [33, 35]. Так само тканина ендометрію чутлива до естрогену. Введення тільки естрогену протягом тривалого періоду може викликати розвиток раку ендометрія у жінок у період постменопаузи [38]. Розвиток венозної тромбоемболії — ще один патологічний стан, опосередкований впливом естрогенів [39]. Ризик венозної тромбоемболії підвищується у жінок, які приймають екзогенні естрогени (наприклад у складі контрацептивних препаратів, замісної гормональної терапії в постменопаузальний період), а також у ситуаціях, коли рівень ендогенних естрогенів високий (вагітність і ранній післяпологовий період) [40].

Ще одна перспектива для вивчення і прогнозування відповіді на активацію рецепторів естрогену — це структура самого рецептора. ER $\alpha$  та ER $\beta$  мають однакову загальну структуру, тобто лігандзв'язувальний домен, ДНК-зв'язувальний домен і два домени, що активують функції (AF) [41]. Два рецептори мають загальний високий рівень гомології амінокислотних послідовностей, за винятком N-кінцевого домену (домен AF-2). Білки, що мають назву коактиваторів (наприклад NCOA1, NCOA2, NCOA3, CREBBP, PPARBP, P68 і SRA) і корепресорів (наприклад NCOR1, NRIP), можуть взаємодіяти з лігандзв'язувальним ER $\alpha$  або ER $\beta$  і впливають на здатність рецептора для активації або пригнічення експресії гена [42–44]. Фосфорилування рецептора естрогену може вплинути на його активність [45]. Пов'язані з лігандом ER $\alpha$  і ER $\beta$  зв'язуються з однією і тією самою ДНК-послідовністю, елементом естрогенової відповіді (ERE), послідовність якої визначається як GGTCAnnnTGACC. Для багатьох естрогенчутливих генів ERE може знаходитися на значній відстані від початку сайту [46–48]. Промотори багатьох генів, що чутливі до естрогену, можуть містити тільки напівсайтову послідовність ERE, а не повний ERE, і пов'язаний з лігандом ER $\alpha$  або ER $\beta$  може утворювати білкові комплекси з іншими факторами транскрипції, які потім зв'язуються до своїх власних елементів відповіді у промоторах регульованих генів [49]. Фактор транскрипції, з яким можуть взаємодіяти ER $\alpha$  і ER $\beta$ , включає Sp-1, Ar-1 та NF- $\kappa$ B [50–53]. Незважаючи на те що вони використовують один і той самий ERE і взаємодіють з одними і тими ж корегуляторами, ER $\alpha$  і ER $\beta$  демонструють різний тканинний розподіл і різні біологічні ефекти [3–5]. Таким чином, залишаються складнощі в розрахунку хімічних засобів, які належить вирішити.

Інша площина вивчення теми естрогензалежних ефектів — це ліганди естрогенових рецепторів. Естроген — це загальний термін, який зазвичай належить до первинних ендогенних естрогенних сполук 17 $\beta$ -естрадіолу, естрону та естріолу (від найбільш до найменш сильнодіючих). Показано, що метаболіти цих естрогенів регулюють ER $\alpha$  та ER $\beta$ , як і інші ендогенні речовини, такі як 27-гідроксихолестерин. Екзогенні речовини, які можуть активувати рецептори естрогенів, включаючи фітоестрогени, такі як геністеїн, даїдзєїн та еквол [54–62].

## Симптоми вульвовагінальної атрофії

Під час менопаузи жінки відчувають безліч фізичних змін та ефектів старіння, викликаних зниженням рівня естрогенів та інших гормонів [63]. Крім вазомоторних симптомів, порушення сну та зміни настрою, жінки в період менопаузи відчувають збільшення вираженості вульвовагінальних симптомів. Один з самих ранніх описів ССМ залишив у 1845 р. Коломба де л'Ізер: «Жінки в постменопаузі] ... опечатані віком і їх статеві органи скріплені печаткою безплідності...». Важливо відзначити, що в більшості випадків жінки залишаються сексуально активними після менопаузи. В одному дослідженні серед 94 тис. жінок у період постменопаузи віком 50–79 років 52% повідомили, що мали сексуальний контакт. Огляд опублікованої літератури показав, що 22% заміжніх жінок віком 70–79 років повідомляють, що все ще мають статеві зносини [64–65].

Анатомічні та фізіологічні зміни піхви, пов'язані з менопаузою, безпосередньо пов'язані зі зниженням рівня циркулюючого естрогену та старінням [66]. Висока концентрація рецепторів естрогену в піхві, пристінку піхви та трикутнику сечового міхура модулює клітинну проліферацію та дозрівання. Низький рівень циркулюючого естрогену після менопаузи призводить до фізіологічних, біологічних та клінічних змін тканин сечостатевої системи. Анатомічні зміни включають зниження вмісту колагену та гіалінізацію, зниження еластину, стоншення епітелію, зміну зовнішнього вигляду та функції гладком'язових клітин, підвищену щільність сполучної тканини та меншу кількість капілярів. Тканина статевих губ стоншується і регресує, виступи тканин незайманої пльви інвертуються, згладжуються і втрачають еластичність, що часто призводить до вираженої диспареунії. Вхід в уретру виступає або пролабує аж до границі інтроїтуса і стає вразливим до фізичного подразнення та травми. Фізіологічні зміни призводять до зменшення вагінального кровотоку, зменшення змощення, зниження гнучкості та еластичності склепін піхви та підвищення рН виділень піхви. Більше того, знижується міцність вагінальної тканини і крихкість, що підвищується, може виявляти схильність до пошкодження епітелію. Це призводить до вагінального болю, відчуття печіння, подразнення та кровотечі після сексуального контакту з місць тертя або ерозивних поверхонь. Стоншення епітелію зі зменшенням глікогенозисованих клітин зумовлює зміни піхвової флори і втрату лактобацил, підвищення рН і зміну мікробіому. Зміни мікрофлори піхви в період менопаузального переходу та їх значення в розвитку патологічних механізмів ССМ різнобічно досліджені [67–71].

Структури сечовивідних шляхів мають те саме ембріологічне походження, що і статеві шляхи, і також містять рецептори естрогену. Таким чином, сечовий міхур, уретра, м'язи тазового дна і внутрішньотазова фасція схильні до гіпоестрогенного стану. Можливі наслідки атрофії сечовивідних шляхів включають дискомфорт в уретрі, часте сечовипускання, гематурію, дизурію, частіші загострення та персистенцію інфекцій сечовивідних шляхів.

## Лікування ССМ

Первинним показанням до лікування ССМ є зменшення вираженості симптомів, що викликають дистрес у пацієнтки, у якій знижене вироблення естрогену яєчниками через менопаузу або наявна гіпоестрогенія іншої етіології. Багато пацієнток з ССМ не звертаються за медичною допомогою, і клініцисти повинні запитувати про ці симптоми у пацієнток у період менопаузи. Лікування визначається симптомами пацієнтки, загальним станом здоров'я та цілями. Терапія естрогенами також допомагає зменшити вираженість деяких симптомів ССМ з боку сечовивідних шляхів, включаючи часті інфекції сечовивідних шляхів або симптоми, пов'язані з сечовипусканням, при відсутності інфекції, але неефективна для лікування нетримання сечі. Більшість пацієнток із ССМ досягають адекватного зменшення вираженості симптомів за допомогою вагінальної терапії естрогенами. На першому етапі практикуючому лікарю доведеться виділити дві різні групи пацієнток:

- пацієнтки з кровотечею в постменопаузальний період повинні бути обстежені на предмет гіперплазії ендометрію або раку;
- пацієнтки з симптомами з боку сечовивідних шляхів повинні бути обстежені на предмет інфекції сечовивідних шляхів або інших станів (інтерстиціальний цистит, злоякісне новоутворення сечовивідних шляхів) залежно від ситуації.

Вагінальний естроген є ефективним засобом лікування симптомів вульвовагінальної сухості або дискомфорту (печіння, свербіж, подразнення), крихкості тканин (післякоїтальні тріщини) або диспареунії. Вагінальна терапія естрогенами також може ефективно лікувати виділення з піхви, якщо єдиною етіологією є гіпоестрогенія. Якщо виділення з піхви продовжуються, незважаючи на вагінальну терапію естрогенами, пацієнтку слід обстежити на предмет вагініту іншої етіології. Вираженість деяких симптомів ССМ з боку сечовивідних шляхів зменшується за допомогою вагінальної терапії естрогенами, включаючи часті інфекції сечо-

вивідних шляхів, часте сечовипускання і невідкладні позиви без інфекції [68]. Гормональні препарати на основі андрогенів також застосовують для лікування ССМ: вагінальний дегідроепіандростерон або тестостерон. Їх застосування не набуло такого поширення, як місцеве застосування естрогенів, у зв'язку з меншою прогнозованістю ефекту лікувального впливу [72–74].

Адекватна терапія естрогенами зумовлює відновлення нормального кислого рН і мікрофлори піхви, потовщення епітелію, збільшення вагінальної секреції та зменшення сухості піхви і, як наслідок, диспареунії. Крім того, естрогенова терапія чинить позитивний вплив на сечовивідні шляхи, знижуючи частоту інфекцій сечовивідних шляхів та зменшуючи вираженість симптомів гіперактивності сечового міхура. Однак невідкладні позиви і стресове нетримання сечі не зменшуються при терапії тільки естрогенами [75, 76].

Побічні ефекти вагінальної терапії естрогенами виникають рідко. Пацієнтки можуть скаржитися на подразнення піхви, мізерні вагінальні кров'янисті виділення (практично завжди пов'язані зі зміною та активацією патологічної флори) або напруження в грудях. Вагінальна терапія естрогенами в рекомендованих дозах викликає абсорбцію естрогенів у кровотік, хоча і меншою мірою, ніж пероральна або трансдермальна терапія естрогенами. Рівні естрадіолу в сироватці крові, що досягаються за допомогою препаратів з низькими дозами, трохи вищі, ніж середній рівень для пацієнток у період постменопаузи, який становить близько 5 пг/мл. Для тієї самої дози естрогену вагінальна доза зумовлює нижчі рівні естрадіолу й естрогену в сироватці крові, ніж пероральний естроген (на 30% нижче в дослідженні з кон'югованими естрогенами) [76–78].

Загалом аналізи естрадіолу в плазмі крові, що використовуються в дослідженнях вагінальної абсорбції естрогену, недостатньо чутливі для вимірювання низьких рівнів естрадіолу в сироватці крові у пацієнток у період менопаузи та для вимірювання інших сполук, крім естрадіолу. При використанні високочутливих аналізів приріст естрадіолу може бути виявлений при дуже низьких рівнях (наприклад 5 пг/мл), але не до передменопаузальних рівнів (наприклад 40–600 пг/мл). Вплив ступеня тяжкості атрофії піхви на системну абсорбцію естрогенів є суперечливим. У деяких дослідженнях повідомляється, що системна абсорбція найбільш висока в перші дні або тижні терапії, а потім знижується в міру продовження лікування, проте дослідження з використанням високочутливих вимірювань естрадіолу не підтвердило цей висновок [76–77]. Препарати вагінальних естрогенів, комерційно доступні у США, являють собою кон'юговані естрогени (крем) або естрадіол (крем, таблетки, капсули, кильце). У країнах Європи та в Україні доступні крем вагінальний або супозиторії вагінальні з естріолом (Овестин®).

Естріол — це 16-гідроксильований метаболіт естрадіолу. У тканинах вульви та піхви естріол є слабким агоністом естрогену. У тканинах естріол є короткоживучим (до 6 год) лігандом естрогенових рецепторів, що дозволяє досягати клінічних змін за відсутності значного системного впливу. Овестин® є єдиним доступним в Україні препаратом естріолу у формі вагінального крему та супозиторіїв.

Застосування прогестину, ймовірно, не є необхідним для захисту від гіперплазії ендометрію або раку у пацієнток, яких лікували від атрофії піхви препаратами з найнижчими дозами [79]. Креми з естрогеном, які застосовують для системної, а не для місцевої терапії ССМ, можуть зумовити більш високий рівень естрогену в сироватці крові; загальний вплив на неоплазію ендометрію, ймовірно, залежатиме від дози, частоти та тривалості терапії. Як зазначено вище, системне всмоктування естрогену при застосуванні вагінальних кремів важко точно визначити кількісно через обмеження лабораторної оцінки та складність вимірювання (препарати кон'югованих естрогенів у дійсності являють собою складні багатокомпонентні сполуки з диференційованою силою впливу на естрогеновий рецептор). Даних щодо ризику неоплазії ендометрія при застосуванні місцевих засобів небагато, дослідження охоплюють річний період застосування препарату з відсутністю значущих ефектів в ендометрії [80]. На практиці пацієнтки застосовують препарати до стану поліпшення або зникнення симпто-

мів і потім — у ремітуючому режимі. У клінічній практиці крем Овестин® є найбільш зручною формою для пацієнток із симптоматичною атрофією вульви (наприклад, тріщинами). При покращенні перебігу атрофії вульви перехід на терапію супозиторіями стає також прийнятним.

У дослідженнях оцінювали дію вагінальних препаратів естрогену на ендометрій за допомогою ультразвукового дослідження або біопсії [78, 81]. Сонографічна оцінка в одному з досліджень не виявила значного збільшення товщини ендометрія в жодній групі.

Клінічні спостереження відзначають зменшення вираженості симптомів у пацієнток після 2–4 тижнів вагінальної терапії естрогенами [82]. Тривалість лікування, необхідна для зменшення вираженості симптомів і підтримання цього поліпшення, може змінюватися для різних пацієнток і повинна бути індивідуалізована залежно від ступеня симптомів вагінальної атрофії. Терапія низькими дозами вагінальних естрогенів теоретично може застосовуватися нескінченно через низький ризик побічних ефектів, хоча клінічні випробування із спостереженням пацієнток довше 1 року на сьогодні не проводили [80, 83]. При тривалості вагінальної терапії вищими дозами або системній терапії естрогенами слід керуватися ризиками та перевагами терапії. Згідно з керівними принципами Північноамериканського товариства менопаузи (North American Menopause Society — NAMS) тільки при урогенітальній атрофії зазвичай рекомендується місцева вагінальна терапія естрогенами, а додаткове місцеве лікування пацієнткам, які отримують системну терапію, слід призначати тільки у разі стійких симптомів атрофії [81].

Якщо зменшення вираженості симптомів атрофії на фоні застосування системних засобів недостатнє, можливе додавання місцевого лікування. Перевага вагінального естріолу базується на його високій ефективності при симптомах ССМ і низьких ризиках. Метааналіз 58 порівняльних досліджень пацієнток з урогенітальною атрофією показав, що повідомлень про зменшення вираженості симптомів було значно більше при вагінальній терапії естрогенами порівняно з пероральною [84]. Рівень ефективності становить близько 80–90% для вагінальної терапії і 75% — для системної згідно з даними спостережень [79, 82, 85]. Крім того, підвищений ризик раку грудей і тромбозу при застосуванні системного естрогену і прогестину порівняно з плацебо найкраще продемонструвало рандомізоване дослідження Ініціативи з охорони здоров'я жінок (Women's Health Initiative). Деякі з цих ризиків варіюють залежно від того, чи застосовується прогестин у поєднанні з естрогеном [86].

Оспеміфен являє собою SERM, який діє як агоніст естрогену в піхві і, мабуть, не чинить клінічно значущої естрогенної дії на ендометрій або молочні залози. Оспеміфен схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) у 2013 р. для лікування диспареунії від помірного до важкого ступеня, викликані вульвовагінальною атрофією, у пацієнток у менопаузальний період [87–96].

Пацієнткам із симптоматичною вульвовагінальною атрофією, яку складно купірувати за допомогою нефармакологічної терапії, а введення вагінальних засобів неможливе з багатьох причин (тяжкий артрит, ожиріння, вульводінія), пропонують оспеміфен, а не вагінальну терапію. Недоліками оспеміфену порівняно з вагінальними естрогенами є необхідність щоденного застосування і системні побічні ефекти (припливи, потенційний ризик тромбоемболії). Безпека оспеміфену не продемонстрована у пацієнток з анамнезом або підвищеним ризиком раку грудей або з підвищеним ризиком тромбоемболії. Оспеміфен ефективний при лікуванні диспареунії та сухості піхви у пацієнток у період менопаузи з вульвовагінальною атрофією порівняно з плацебо. На сьогодні немає досліджень, у яких безпосередньо порівнювали б оспеміфен з вагінальною терапією естрогенами. Два рандомізовані дослідження показали, що оспеміфен (60 мг/добу перорально протягом 12 тижнів) був значно ефективнішим, ніж плацебо, у зменшенні вираженості диспареунії, хоча перевага порівняно з плацебо була помірною [88, 89]. Зазначимо, що препарат не включений у фармакопею України.



## Висновок

ССМ є клінічним відображенням складних взаємодій на рівні естрогенового рецепторного апарату. Природне зниження рівня естрогенів призводить до поступового збільшення вираженості симптоматики у жінок, клінічна картина якої зумовлена ураженими ділянками, що переважають (первинно статевими органами та сечовим міхуром, а потім і глибокими тазовими структурами). Патогенетично зумовленою терапією є замісна терапія естрогенами. Системна терапія, яку одержують пацієнтки, дає можливість зменшити вираженість симптомів. Однак низка дозозалежних несприятливих ефектів на серцево-судинну систему та систему згортання крові, підвищення ризиків пухлинної трансформації клітин молочної залози та тканини ендометрію обмежує застосування системної терапії. Засоби місцевої дії мають хороший профіль переносимості, нетривалий проміжок досягнення ефекту в тканинах, можливість повторення курсів при мінімальних (порівняно з будь-якою іншою терапією стероїдами) ризиках для таргетних тканин матки і молочної залози. Місцева терапія естріолом (в Україні — препарат Овестин®) дає змогу дієво допомагати пацієнткам з естрогендефіцитними станами, зумовленими ССМ.



## Список використаної літератури

- Katzenellenbogen B.S., Montano M.M., Ediger T.R. et al. (2000) Estrogen receptors: selective ligands, partners, and distinctive pharmacology. *Recent Prog. Horm. Res.*, 55: 163–193.
- Katzenellenbogen B.S., Choi I., Delage-Mourroux R. et al. (2000) Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 74: 279–285.
- Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. (2001) The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J. Biol. Chem.*, 276: 36869–36872.
- Imamov O., Shim G.J., Warner M., Gustafsson J.A. (2005) Estrogen receptor beta in health and disease. *Biol. Reprod.*, 73: 866–871.
- Dahlman-Wright K., Cavailles V., Fuqua S.A. et al. (2006) International union of pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol. Rev.*, 58: 773–781.
- Planey S.L., Kumar R., Arnott J.A. (2014) Estrogen receptors (ER $\alpha$  versus ER $\beta$ ): friends or foes in human biology? *J. Recept. Signal. Transduct. Res.*, 34: 1–5.
- Vrtačnik P., Ostanek B., Mencej-Bedrač S., Marc J. (2014) The many faces of estrogen signaling. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 24: 329–342.
- Helsen C., Claessens F. (2014) Looking at nuclear receptors from a new angle. *Mol. Cell Endocrinol.*, 382: 97–106.
- Bondesson M., Hao R., Lin C.Y. et al. (2015) Estrogen receptor signaling during vertebrate development. *Biochim. Biophys. Acta*, 1849: 142–151.
- Karas R.H., Patterson B.L., Mendelsohn M.E. (1994) Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation*, 89: 1943–1950.
- Miller V.M., Duckles S.P. (2008) Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol. Rev.*, 60: 210–241.
- Clarkson T.B., Mehaffey M.H. (2009) Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am. J. Primatol.*, 71(9): 785–793.
- Xing D., Nozell S., Chen Y.F. et al. (2009) Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 29: 289–295.
- Tetel M.J., Pfaff D.W. (2010) Contributions of estrogen receptor- $\alpha$  and estrogen receptor- $\beta$  to the regulation of behavior. *Biochim. Biophys. Acta*, 1800: 1084–1089.
- McEwen B.S., Davis P.G., Parsons B., Pfaff D.W. (1979) The brain as a target for steroid hormone action. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2: 65–112.
- Manolagas S.C., O'Brien C.A., Almeida M. (2013) The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 9: 699–712.
- Laurent M., Antonio L., Sinnesael M. et al. (2014) Androgens and estrogens in skeletal sexual dimorphism. *Asian J. Androl.*, 16: 213–222.
- Shi L., Feng Y., Lin H. et al. (2014) Role of estrogen in hepatocellular carcinoma: is inflammation the key? *J. Transl. Med.*, 12: 93.
- Jia G., Aroor A.R., Sowers J.R. (2014) Estrogen and mitochondria function in cardiorenal metabolic syndrome. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 127: 229–249.
- Barros R.P.A., Gustafsson J.A. (2011) Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab.*, 14: 289–299.
- Kim J.H., Cho H.T., Kim Y.J. (2014) The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. *Endocr. J.*, 61: 1055–1067.
- Caiazza F., Ryan E.J., Doherty G. et al. (2015) Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Front. Oncol.*, 5: 19.
- Barzi A., Lenz A.M., Labonte M.J., Lenz H.J. (2013) Molecular pathways: estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 19: 5842–5848.
- Thornton M.J. (2013) Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinology*, 5: 264–270.
- Stevenson S., Thornton J. (2007) Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clin. Interv. Aging*, 2: 283–297.
- Yeh C.R., Da J., Song W. et al. (2014) Estrogen receptors in prostate development and cancer. *Am. J. Clin. Exp. Urol.*, 2: 161–168.
- Nelson A.W., Tilley W.D., Neal D.E., Carroll J.S. (2014) Estrogen receptor beta in prostate cancer: friend or foe? *Endocr. Relat. Cancer*, 21: T219–T234.
- Chimento A., Sirianni R., Casaburi I., Pezzi V. (2014) GPER signaling in spermatogenesis and testicular tumors. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 5: 30.
- Royer C., Lucas T.F., Porto C.S. (2012) 17 $\beta$ estradiol signaling and regulation of proliferation and apoptosis of rat Sertoli cells. *Biol. Reprod.*, 86: 108.
- Hess R.A., Fernandes S.A., Gomes G.R. et al. (2011) Estrogen and its receptors in efferent ductules and epididymis. *J. Androl.*, 32: 600–613.
- Shayu D., Hardy M.P., Rao A.J. (2007) Delineating the role of estrogen in regulating Perspectives on the Estrogen Receptors 8 epididymal gene expression. *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.*, 63: 31–43.
- Kuiper G.G., Enmark E., Pelto-Huikko M. et al. (1996) Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 5925–5930.
- Levin E.R., Hammes S.R. (2011) Estrogens and progestins. In: Brunton L. et al. (Eds.) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw Hill Medical, New York, 1163–1194 pp.
- Sonalkar S., Schreiber C.A., Barnhart K.T. (2014) Contraception. In: De Groot L.J. et al. (Eds.) *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA.
- Ciruelos E., Pascual T., Vozmediano M.L. et al. (2014) The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast*, 23: 201–208.
- Riggs L., Hartmann L.C. (2003) Selective estrogen-receptor modulators — mechanisms of action and application to clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, 348: 618–629.
- Grant M.D., Marbella A., Wang A.T. et al. (2015) Menopausal symptoms: comparative effectiveness of therapies. *AHRQ Comparative Effectiveness Rev. Mar. Report No. 15-EHC005-EF*.
- Gambrel R.D.Jr., Bagnell C.A., Greenblatt R.B. (1983) Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 146: 696–707.
- Bassuk S.S., Manson J.E. (2015) Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann. Epidemiol.*, 25: 193–200.
- Marshall A.L. (2014) Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Postgrad. Med.*, 126: 25–34.
- Aranda A., Pascual A. (2001) Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol. Rev.*, 81: 1269–1304.
- Shang Y., Hu X., DiRenzo J. et al. (2000) Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor-regulated transcription. *Cell*, 103: 843–852.
- DiRenzo J., Shang Y., Phelan M. et al. (2000) BRG-1 is recruited to estrogen-responsive promoters and cooperates with factors involved in histone acetylation. *Mol. Cell Biol.*, 20: 7541–7549.
- Stashi E., York B., O'Malley B.W. (2014) Steroid receptor coactivators: servants and masters for control of systems metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 25: 337–347.
- Lannigan D.A. (2003) Estrogen receptor phosphorylation. *Steroids*, 68: 1–9.
- Carroll J.S., Brown M. (2006) Estrogen receptor target gene: an evolving concept. *Mol. Endocrinol.*, 20: 1707–1714.
- Carroll J.S., Meyer C.A., Song J. et al. (2006) Genome-wide analysis of estrogen receptor binding sites. *Nat. Genet.*, 38: 1289–1297.
- Bourdeau V., Deschênes J., Métivier R. et al. (2004) Genome-wide identification of Perspectives on the Estrogen Receptors 10 high-affinity estrogen response elements in human and mouse. *Mol. Endocrinol.*, 18: 1411–1427.
- Safe S., Kim K. (2008) Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J. Mol. Endocrinol.*, 41: 263–275.
- Safe S. (2001) Transcriptional activation of genes by 17 $\beta$ -estradiol through estrogen receptor-Sp1 interactions. *Vitam. Horm.*, 62: 231–252.
- Paech K., Webb P., Kuiper G.G. et al. (1997) Differential ligand activation of estrogen receptors ER $\alpha$  and ER $\beta$  at AP1 sites. *Science*, 277: 1508–1510.
- Jakacka M., Ito M., Weiss J. et al. (2001) Estrogen receptor binding to DNA is not required for its activity through the nonclassical AP1 pathway. *J. Biol. Chem.*, 276: 13615–13621.
- Biswas D.K., Singh S., Shi Q. et al. (2005) Crossroads of estrogen receptor and NF- $\kappa$ B signaling. *Sci. STKE*, 2005(288): pe27.
- Dubey R.K., Jackson E.K. (2009) Potential vascular actions of 2-methoxyestradiol. *Trends Endocrinol. Metab.*, 20: 374–379.
- Dubey R.K., Tofovic S.P., Jackson E.K. (2004) Cardiovascular pharmacology of estradiol metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 308: 403–409.

56. Ruan X., Seeger H., Wallwiener D. et al. (2015) The ratio of the estradiol metabolites 2-hydroxyestrone (2-OHE1) and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone (16-OHE1) may predict breast cancer risk in postmenopausal but not in premenopausal women: two case-control studies. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 291: 1141–1146.
57. Umetani M., Shaul P.W. (2011) 27-Hydroxycholesterol: the first identified endogenous SERM. *Trends Endocrinol. Metab.*, 22: 130–135.
58. Nelson E.R., Wardell S.E., McDonnell D.P. (2013) The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: implications for the treatment and prevention of osteoporosis. *Bone*, 53: 42–50.
59. Setchell K.D.R. (1998) Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.*, 68(Suppl.): 1333S–1346S.
60. Brzezinski A., Debi A. (1999) Phytoestrogens: the «natural» selective estrogen receptor modulators? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 85: 47–51.
61. Muthyala R.S., Ju Y.H., Sheng S. et al. (2004) Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg. Med. Chem.*, 12: 1559–1567.
62. Jackson R.L., Greiwel J.S., Schwen R.J. (2011) Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor  $\beta$  agonist. *Nutr. Rev.*, 69: 432–448.
63. The North American Menopause Society (2010) *Menopause practice: A clinician's guide*. 4th edition. Mayfield Heights, OH: NAMS.
64. McCall-Hosenfeld J.S., Jaramillo S.A., Legault C. et al. (2008) Correlates of sexual satisfaction among sexually active postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *J. Gen. Intern. Med.*, 23: 2000–2009.
65. Schneidewind-Skibbe A., Hayes R.D., Koochaki P.E. et al. (2008) The frequency of sexual intercourse reported by women: A review of community-based studies and factors limiting their conclusions. *J. Sex. Med.*, 5: 301–335.
66. Tan O., Bradshaw K., Carr B.R. (2012) Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: An up-to-date review. *Menopause*, 19: 109–117.
67. Nappi R.E., Palacios S. (2014) Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*, 17: 3–9.
68. MacBride M.B., Rhodes D.J., Shuster L.T. (2010) Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin. Proc.*, 85: 87–94.
69. Kingsberg S., Kellogg S., Krychman M. (2009) Treating dyspareunia caused by vaginal atrophy: A review of treatment options using vaginal estrogen therapy. *Int. J. Womens Health*, 1: 105–111.
70. Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P. et al. (2014) Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*, 21: 450–458.
71. Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. (2016) Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*, 91: 42.
72. Berman J.R., Almeida F.G., Jolin J. et al. (2003) Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5 $\alpha$ -reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil. Steril.*, 79: 925.
73. Baldassarre M., Perrone A.M., Giannone F.A. et al. (2013) Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions. *Int. J. Impot. Res.*, 25: 7.
74. Melisko M.E., Goldman M.E., Hwang J. et al. (2017) Vaginal Testosterone Cream vs Estradiol Vaginal Ring for Vaginal Dryness or Decreased Libido in Women Receiving Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.*, 3: 313.
75. Hummelen R., Macklaim J.M., Bisanz J.E. et al. (2011) Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS ONE*, 6: e26602.
76. Santen R.J., Mirkin S., Bemick B., Constantine G.D. (2020) Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*, 27: 361.
77. Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C. et al. (2017) The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*, 20: 321.
78. Simon J., Nachtigall L., Ulrich L.G. et al. (2010) Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet. Gynecol.*, 116: 876.
79. Barnabei V.M., Cochrane B.B., Aragaki A.K. et al. (2005) Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet. Gynecol.*, 105: 1063.
80. Simunić V., Banović I., Ciglar S. et al. (2003) Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 82: 187.
81. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017.
82. Long C.Y., Liu C.M., Hsu S.C. et al. (2006) A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause*, 13: 737.
83. Costantino D., Guaraldi C. (2008) Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 12: 411.
84. Cardozo L., Bachmann G., McClish D. et al. (1998) Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet. Gynecol.*, 92: 722.
85. Barlow D.H., Cardozo L.D., Francis R.M. et al. (1997) Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 104: 87.
86. Rossouw J., Anderson G., Prentice R. et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288: 321–333.
87. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-osphena-postmenopausal-women-experiencing-dyspareunia-3706.html>
88. Bachmann G.A., Komi J.O., Ospemifene Study Group (2010) Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause*, 17: 480.
89. Portman D.J., Bachmann G.A., Simon J.A., Ospemifene Study Group (2013) Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*, 20: 623.
90. Constantine G., Graham S., Portman D.J. et al. (2015) Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*, 18: 226.
91. Goldstein I., Simon J.A., Kaunitz A.M. et al. (2019) Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices. *Menopause*, 26: 994.
92. Rutanen E.M., Heikkinen J., Halonen K. et al. (2003) Effects of ospemifene, a novel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and quality of life in postmenopausal women: a double-blind, randomized trial. *Menopause*, 10: 433.
93. Simon J.A., Lin V.H., Radovich C. et al. (2013) One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause*, 20: 418.
94. Goldstein S., Bachmann G., Lin V. et al. (2011) Endometrial safety profile of ospemifene 60 mg when used for long-term treatment of vulvar and vaginal atrophy for up to 1 year. *Climacteric*, 14: S57.
95. Wurz G.T., Soe L.H., DeGregorio M.W. (2013) Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas*, 74: 220.
96. Burich R.A., Mehta N.R., Wurz G.T. et al. (2012) Ospemifene and 4-hydroxyospemifene effectively prevent and treat breast cancer in the MTag.Tg transgenic mouse model. *Menopause*, 19: 96.

## Benefits of topical estrogen in the treatment of urogenital menopause syndrome

**O.V. Popkov**

Ukrainian Association of Colposcopy and Cervical Pathology, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The article presents the clinical signs of urogenital menopause syndrome, which is a clinical reflection of complex interactions at the level of the estrogen receptor apparatus. Natural decrease in estrogen levels leads to a gradual increase in symptoms in women. Pathogenetically determined therapy of urogenital menopause syndrome is estrogen replacement therapy. Systemic therapy can reduce the severity of symptoms, but its use is limited by a number of side effects. Topical agents have a good tolerability profile, a short period of time to achieve an effect in the tissues, the possibility of repetitive courses with minimal risk to the target tissues of the uterus and breast. Topical estriol therapy can effectively help patients with estrogen deficiency conditions caused by urogenital menopause syndrome.

**Key words:** estrogen receptor, estrogen, urogenital menopause syndrome, estriol, Ovestin®.

### Information about the author:

Popkov Olexandr V. — obstetrician-gynecologist, candidate of medical sciences, secretary of the Ukrainian Association of Colposcopy and Cervical Pathology, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 08.12.2021

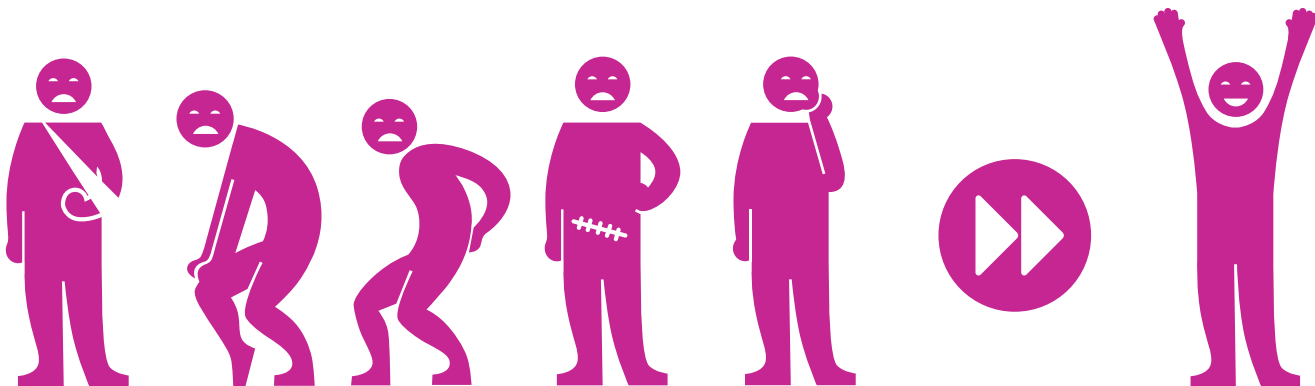
Прийнято до друку/Accepted: 13.12.2021

### Відомості про автора:

Попков Олександр Васильович — лікар акушер-гінеколог, кандидат медичних наук, секретар Української асоціації кольпоскопії та цервікальної патології, Київ, Україна.

# Ксефокам

## лорноксикам



## Оригінальний<sup>1</sup> НПЗП європейської якості для купірування болю і зняття запалення<sup>2</sup>



## Швидке керування болем<sup>3-5</sup>

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. Діюча речовина.** Lornoxicam. Лікарська форма. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг; Ксефокам\* Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ M01A C05. **Показання.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня, симптоматичне полегшення болю і запалення при остеоартриті, симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті; Ксефокам\* Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбоцитопенія, гіперчутливість до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту, тяжка форма серцевої недостатності, шлунково-кишкові кровотечі, церебрально-судинні або інші кровотечі, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією НПЗП, активна рецидивна виразка шлунка/кровотеча або рецидивуюча виразка шлунка/кровотеча в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності, III триместр вагітності. **Фармакологічні властивості.** Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом з анальгезивними та протизапальними властивостями, належить до класу оксикамів. Механізм дії лорноксикаму в основному пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (інгібування циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. **Побічні реакції.** Нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея, легкий короткочасний головний біль, запаморочення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: Такеда Австрія ГмБХ, Австрія. Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг, Ксефокам\* Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. **Р. п. МОЗ України:** № UA/2593/03/01, № UA/2593/02/01, № UA/10245/01/01, № UA/10245/01/02. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане вище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390-09-09.

UA/XEF/0618/0024a

1. Rx index\* — Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. 2-ге вид. доп. та перероб. Київ: Фармацевт Практик, 2017. [848] с. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. 3. Northolt S.E. et al. Pain. 1996; 67:335-43. 4. Arslan M. et al. Agri 2006; 18(2):27-33. 5. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26:266-77.

НПЗП — нестероїдний протизапальний препарат.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 81 Київ 103124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 acino



# Сучасні можливості тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів із остеоартритом

А.Р. Хиць

Редакція журналу «Український медичний часопис»

**Анотація.** Больовий синдром займає одне з провідних місць серед скарг пацієнтів із остеоартритом. Відповідно, вибір ефективного і безпечного препарату для анальгезії є актуальним завданням для фахівців різних спеціальностей. Провідне місце у лікуванні больового синдрому займають нестероїдні протизапальні препарати, серед яких доцільно звернути увагу на лорноксикам, який поєднує вдалий профіль анальгезивного потенціалу та безпеки в аспекті тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів при різних нозологічних формах хвороб і патологічних станах.

**Ключові слова:** остеоартрит, остеоартроз, больовий синдром, біль, суглоби, хронічний больовий синдром, нестероїдні протизапальні препарати, лорноксикам, Ксефокам®.

## Остеоартрит та коморбідна патологія

Неспецифічний больовий синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату — одна з найчастіших причин звернення пацієнтів за медичною допомогою та призначення медикаментозної терапії у сучасному світі. Від болю, пов'язаного з ураженням опорно-рухового апарату, страждають близько 23,7 млн осіб в усьому світі, частіше жінки та особи старших вікових груп, при цьому близько 40% з них стають неактивними та не можуть повернутися до звичного життя. Сучасні дані свідчать, що кожен 7-й пацієнт віком >40 років, який звертається за амбулаторною допомогою, скаржиться на біль у суглобах. Статистика ж серед осіб похилого та старечого віку ще більш невтішна. Так, близько 50% осіб похилого віку відчувають труднощі при ходьбі і підйомі по сходах, асоційовані з болем у суглобах, понад 15% — страждають від явного обмеження рухливості, а серед осіб старшої вікової групи (≥75 років) ця цифра збільшується до 30% [1].

Найчастішою причиною болю, пов'язаного з опорно-руховим апаратом, є наявність прогресуючих дегенеративно-дистрофічних уражень хрящової структури суглобів — остеоартриту (ОА). Відповідно до визначення Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) ОА — патологія суглобів в цілому, що включає деградацію хрящової тканини, ремоделювання і склероз кісткової тканини, дисфункцію сухожильно-зв'язкового апарату, гіпертрофію та запалення синовіальної оболонки, формування остеофітів та пошкодження меніска, що призводить до розвитку хронічного больового синдрому, скутості та набряку суглоба й порушення його функції [2]. За даними Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP), ОА — найбільш поширене захворювання суглобів і провідна причина інвалідності в осіб похилого віку. Біль при ОА характеризується гетерогенністю та мультимодальністю, оскільки джерелом больових відчуттів можуть бути різні навколосуглобові структури:

- кістка: внаслідок субхондральних мікропереломів, підвищення внутрішньокісткового тиску, подразнення прилеглих тканин остеофітами;
- періартикулярні тканини: м'язовий спазм, дегенеративно-дистрофічні зміни в прилеглих ентезах, ураження сухожиль і зв'язок — бурсит, тендиніт, тендовагініт;
- синовіальна оболонка: внаслідок запалення — синовіт.

Хронічний больовий синдром призводить до формування хибного кола, оскільки викликає м'язовий спазм, що загострює відчуття болю, як наслідок, посилюється м'язове скорочення. З іншого боку, біль зумовлює зниження рухової активності, призводить до знерухомленості пацієнта, м'язової слабкості та в подальшому — до атрофії м'язів. Третя складова цього хибного кола включає депресію, яка виникає та прогресує внаслідок зниження соціальної та особистої активності хворих (рис. 1). Недарма в рейтингу захворю-

вань кісток та суглобів, що мають важливе медико-соціальне значення, ОА поряд з остеопорозом та ревматоїдним артритом займає одне з провідних місць.

Рисунк 1 Хибне коло при больовому синдромі



На сьогодні ОА разом з ішемічною хворобою серця (ІХС) та артеріальною гіпертензією (АГ) становлять триаду найпоширеніших захворювань серед населення середнього та старшого віку. В останні роки з'являються нові дані щодо частоти виявлення супутньої патології у пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, насамперед із ОА. Останнім часом проблема коморбідності в контексті терапії ОА знайшла широкий розвиток. Зокрема, проведено кілька досліджень, що дозволяють всебічно оцінити поширеність супутніх захворювань та їх структуру в групі пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату, в тому числі з ОА. Так, при обстеженні >9 тис. жителів Сербії, які отримували терапію протизапальними препаратами, у 60% виявляли різну коморбідну патологію, зокрема АГ, цукровий діабет (ЦД), ІХС, серцеву недостатність, інфаркт міокарда та інсульт [3]. Результати дослідження R. Caporali та співавторів (2005) продемонстрували, що у 52% пацієнтів із ОА наявна також супутня АГ, у 21% — остеопороз, у 15% — ЦД 2-го типу, у 12% — хронічна обструктивна хвороба легень, у 9% — ІХС, у 6% — пептична виразка [4]. P.S. Wang та співавтори (2005) у дослідженні за участю 13 577 пацієнтів із ОА показали, що 80% обстежуваних застосовують антигіпертензивні препарати [5]. Таким чином, дані літератури свідчать, що у пацієнта з ОА часто наявна значна кількість супутніх захворювань, загострення яких, разом з ураженням окремих суглобових тканин, на певному етапі перебігу ОА можуть домінувати, перетинатися, поєднуватися, створюючи індивідуальний фенотипічний варіант перебігу ОА в конкретного хворого, що також ускладнює менеджмент пацієнтів та потребує персоналізованої терапії (рис. 2) [6].

Окрім того, встановлено, що сам по собі больовий синдром, навіть не пов'язаний із прогресуванням соматичного захворювання,

може бути додатковим фактором ризику передчасної смерті серед пацієнтів старших вікових груп з коморбідною патологією. Так, результати одного дослідження за участю 821 жінки з ОА колінних суглобів та 808 жінок з ОА кистей рук продемонстрували, що хронічний больовий синдром є основним фактором ризику смерті [8]. Результати іншого дослідження показали, що серед пацієнтів із ОА колінних суглобів та артралгією відзначається підвищена летальність, особливо серед осіб із супутнім ожирінням [9]. Враховуючи асоціацію ОА з коморбідною патологією та підвищений ризик смерті, Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) віднесло ОА до серйозних захворювань, які потребують більш ретельного спостереження пацієнтів та якомога ранішого призначення терапії [10].

## Місце НПЗП в купіруванні хронічного болю

Головним моментом під час вибору ефективного лікування ОА є визначення таких терапевтичних схем, які здатні допомогти, а не нашкодити пацієнту, спричинивши прогресування деградаційних процесів у суглобовому хрящі та навколишніх тканинах. На сьогодні ряд міжнародних організацій та професійних товариств постійно займаються вивченням і аналізом проблем менеджменту пацієнтів із ОА, періодично представляють лікарям гайдлайни з лікування цієї патології. Незважаючи на широку представленість рекомендацій, менеджмент пацієнтів із ОА досі залишається складним питанням. Існуючі рекомендації часто не враховують індивідуальні фактори пацієнта (наприклад наявність супутніх захворювань, генералізацію процесу) та містять суперечливі дані. Можливо, поєднання цього міститься в гетерогенності ОА та потребі вивчення фенотипів захворювання (метаболічного, остеогенного, запального та ін.), що сприятиме проведенню персоналізованого лікування.

У кожного товариства свій погляд на проблему ОА, але всі вони єдині в одному — будь-який пацієнт із ОА має отримувати адекватну знеболювальну терапію, тоді як оперативне лікування ОА зазвичай визначається як останній крок лікування, що рекомендоване у разі, коли можливості фармакологічного лікування вичерпані. Так, Європейське товариство з вивчення клінічних і економічних аспектів остеопорозу і ОА (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO) настійно рекомендує (сильна рекомендація) проводити ендопротезування суглобів у пацієнтів із ОА на кінцевій стадії захворювання [11]. Окрім того, незважаючи на постійне удосконалення ендопротезування, великий досвід ортопедів-травматологів і реабілітологів, до сьогодні у деяких пацієнтів відмічають ускладнення після операції. Найбільш тяжке ускладнення — нагноєння, тобто розвиток різних форм парапротезної інфекції суглоба. Статистичні дані свідчать, що 0,3–1% випадків первинного ендопротезування і до 40% випадків ревізійного ендопротезування завершуються парапротезною інфекцією [12]. Обмеження в проведенні хірургічного лікування ОА також включають вартість операції, яка часто є «непідйомною» для пацієнтів, та протипоказання до її проведення (серцево-судинні захворювання у стадії суб- і декомпенса-

ції, декомпенсовані респіраторні та ендокринні захворювання, печінково-ниркова недостатність).

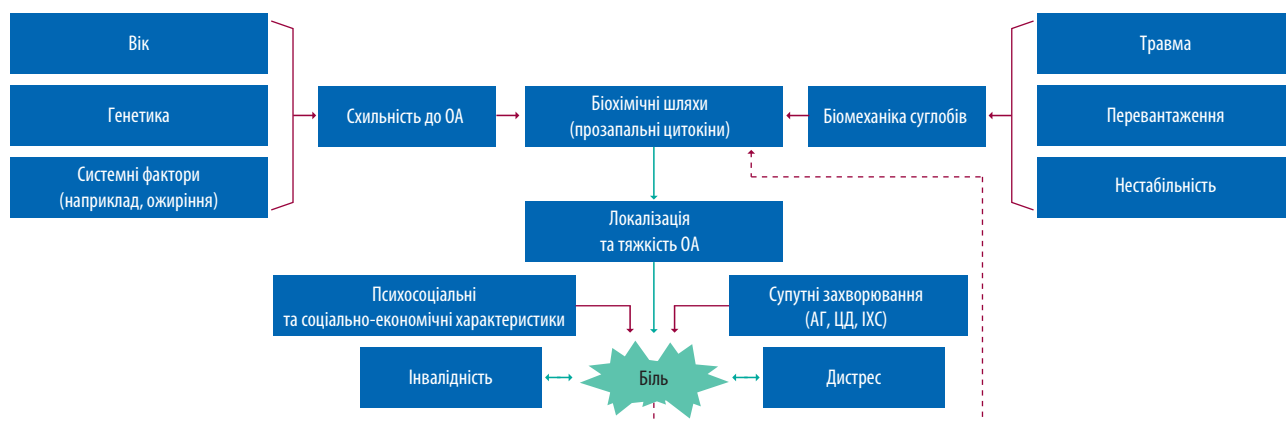
Враховуючи сучасні рекомендації, старт терапії ОА необхідно починати з призначення симптоматичного лікування і вже далі розглядати потребу в хірургічному втручанні. Ключова роль запалення у розвитку та прогресуванні ОА і хронічний характер болю визначають необхідність активного застосування симптомомодифікуючих засобів, до яких належать НПЗП, як основного методу патогенетичного впливу, значення яких у зменшенні вираженості хронічного больового синдрому при ОА важко переоцінити. І хоча в сучасних рекомендаціях 1-ше місце в лікуванні ОА відводиться парацетамолу, проте в аспекті ефективності він значно поступається НПЗП за анальгезивною активністю. Так, ESCEO регламентують, якщо лікування на першому кроці недостатньо ефективно, у пацієнта зберігається больовий синдром, рекомендоване призначення НПЗП.

Безумовно, застосування НПЗП не є вичерпним підходом до фармакотерапії болю. Як симптоматичні лікарські засоби препарати цієї групи у багатьох випадках не впливають на фундаментальні патогенетичні механізми, що лежать в основі формування болю та запалення. Однак дані літератури повідомляють, що при деяких патологічних станах опорно-рухового апарату (насамперед запаленні навколосуглобових м'яких тканин) застосування НПЗП має характер патогенетичної терапії. Значна кількість рандомізованих контрольованих досліджень і відповідний метааналіз підтверджують здатність НПЗП значно зменшувати вираженість болю і пов'язані з ним функціональні порушення, які виникають при ОА [13]. При цьому їх активне застосування в монотерапії досить часто дозволяє досягти повного усунення клінічної симптоматики захворювання, включно зі зменшення вираженості хронічного больового синдрому. Під час призначення НПЗП необхідно оцінювати, чи чинять препарати негативний вплив на суглобовий хрящ і чи достатньо ефективним є знеболення у пацієнтів. У коморбідних пацієнтів для кожного лікарського засобу особливо ретельно слід враховувати протипоказання до призначення, застереження, особливості застосування і взаємодію.

## Раціональне застосування НПЗП: мінімізація ризику ускладнень

Враховуючи той факт, що у значній частині пацієнтів із ОА віком >50 років одночасно діагностують близько 5 захворювань, постає питання щодо безпеки фармакологічної терапії пацієнтів цієї групи. Наявність у пацієнта з ОА такої коморбідної патології, як АГ, ЦД, ожиріння та остеопороз, відносить його до групи підвищеного ризику розвитку побічних ефектів при застосуванні деяких НПЗП. Так, дані літератури свідчать, що терапія НПЗП асоційована з розвитком побічних ефектів, які є причиною погіршення перебігу АГ, зниження ефективності антигіпертензивної терапії, можуть негативно впливати на стан пацієнтів із застійною серцевою недостатністю [14]. Це визначає необхідність ретельного аналізу факторів ризику розвитку побічних реакцій та персоналізованого підходу при виборі НПЗП з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та клінічної

Рисунок 2 Роль ОА, коморбідної патології та факторів ризику у розвитку больового синдрому [7]



ситуації. Основні положення щодо розвитку ускладнень, пов'язаних з прийомом НПЗП, сформульовані в рекомендаціях ESCO 2014 р. щодо раціонального застосування НПЗП у клінічній практиці [15].

Ускладнення, асоційовані з прийомом НПЗП:

- ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — НПЗП-індуковані гастро-/ентеропатії;
- серцево-судинні ускладнення та кардіоваскулярний ризик;
- негативний вплив на функцію нирок і печінки (особливо за наявності захворювань останніх), а в ряді випадків — здатність викликати серйозні нефро- та гепатотоксичні реакції;
- підвищення ризику кровотечі після хірургічних втручань і травматичних медичних маніпуляцій;
- гематологічні ускладнення, шкірні алергічні реакції та бронхоспазм.

Традиційно вважають, що прийом неселективних НПЗП асоційований з вищим ризиком шлунково-кишкових ускладнень і розвитком НПЗП-гастропатії, а застосування селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 — із підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Так, тривале застосування неселективних НПЗП підвищує ризик розвитку гастро- та ентеропатій. Відомо, що НПЗП можуть уражувати будь-який відділ травного тракту — від стравоходу до прямої кишки. Спектр ураження стравоходу включає езофагіт, виразки і формування стриктур. Можливий також негативний вплив НПЗП на тонку кишку з розвитком ентеропатії, яка виявляється ерозіями, виразками, звуженням просвіту кишки, а в деяких випадках своєрідною ентеропатією з синдромом мальабсорбції. Статистичні дані свідчать, що близько 60% пацієнтів, госпіталізованих з приводу шлункової кровотечі, повідомляли про прийом НПЗП та не відмічали попередніх гастроінтестинальних симптомів. Результати інших досліджень повідомляли, що прийом НПЗП протягом 2 тиж у 68% пацієнтів асоціюється із суттєвими змінами в тонкому кишечнику. Ці побічні ефекти насамперед пов'язані з інгібуючим впливом НПЗП на ЦОГ.

Як відомо, механізм дії НПЗП тісно пов'язаний з блокадою ЦОГ. Залежно від селективності щодо ЦОГ усі НПЗП поділяються на три групи: неселективні інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2, селективні інгібітори ЦОГ-2 та високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби). Завдяки селективності інгібування ЦОГ-2 вдається уникнути пригнічення активності ферменту ЦОГ-1, який, як відомо, чинить гастропротекторну дію. Відповідно, селективні інгібітори ЦОГ-2 характеризуються нижчим ризиком розвитку ускладнень з боку ШКТ порівняно з неселективними препаратами і не викликають ускладнень з боку серцево-судинної системи, а отже, можуть рекомендуватися при терапії хронічного больового синдрому, асоційованого з ОА, що забезпечує хороший анальгезивний ефект, знижує ризики розвитку гастро- та ентеропатій, а також підвищує якість життя пацієнтів, що підтверджено результатами численних досліджень.

Логічно було б вважати, що високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) повинні мати ще більш високий профіль безпеки, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2. Однак сучасні дані свідчать, що терапія коксибами асоційована з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень. Асоціація між терапією коксибами і підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень є складним питанням, оскільки окрім прямого впливу НПЗП на дисбаланс простагландинів може існувати й непрямий вплив, пов'язаний із підвищенням артеріального тиску, серцевою недостатністю та нирковою дисфункцією. Дані літератури повідомляють, що коксиби пригнічують утворення простагландину I<sub>2</sub> — простагліну, який продукується ЦОГ-2 в ендотелії та пригнічує агрегацію тромбоцитів, викликає розширення судин і запобігає проліферації клітин гладких м'язів судин *in vitro*. При цьому вони не впливають на синтез тромбосану A<sub>2</sub>, утворення якого регулює ЦОГ-1. Як наслідок, співвідношення анти- та протромбогенних факторів суттєво зміщується у бік останніх. Відповідно, застосування коксибів підвищує ризик розвитку тромботичних ускладнень, викликаючи, зокрема, розвиток інсульту, інфаркту та інших захворювань серцево-судинної системи [16]. Окрім того, надмірний ризик серцево-судинних ускладнень при прийомі високоселективних НПЗП у будь-якому разі є вищим у пацієнтів із високим вихідним ризиком розвитку серйозних кардіоваскулярних подій, які отримують коксиби. У зв'язку з цим рекомендовано відмовитися від застосування високоселек-

тивних НПЗП у пацієнтів з ОА та коморбідною патологією, зокрема супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Таким чином, враховуючи ризики асоційовані з прийомом НПЗП, вибір препарату повинен проводитися індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням фенотипу ОА, перебігу захворювання, факторів ризику ускладнень, включно з супутніми захворюваннями. Для зниження частоти й інтенсивності побічних реакцій при застосуванні НПЗП важливо дотримуватися наступних принципів:

- персоналізований підхід до терапії з урахуванням:
  - віку пацієнта;
  - функції нирок;
  - гастроінтестинального ризику;
  - кардіоваскулярного ризику;
- призначення мінімально ефективних доз НПЗП;
- регулярний контроль ефективності терапії;
- не призначати одночасно два НПЗП;
- застосування препаратів з потенційно нижчим ризиком розвитку ускладнень — селективних НПЗП.

Основним методом профілактики НПЗП-індукованих ускладнень є застосування безпечніших представників цього терапевтичного класу. Як зазначалося вище, в контексті кардіоваскулярних та шлунково-кишкових ускладнень безпечнішими порівняно з іншими НПЗП для лікування ОА вважаються селективні НПЗП, оскільки вони мають високий профіль безпеки та є рекомендованими в тому числі особам віком >65 років із супутніми захворюваннями. Так, у дослідженні D. Layton та співавторів (2003) продемонстровано, що ризик кардіоваскулярних ускладнень, зокрема тромбоемболічних ускладнень, суттєво вищий на фоні прийому коксибів порівняно з селективними НПЗП [17]. Таким чином, виходячи з міркувань досягнення додаткової кардіоваскулярної безпеки, доцільно звернути увагу на лорноксикам, який поєднує вдалий профіль анальгезивного потенціалу та безпеки в аспекті тривалої терапії больового синдрому у пацієнтів із ОА. Сприятливий профіль безпеки лорноксикаму пов'язаний з тим, що препарат є збалансованим інгібітором ЦОГ-1/2 і має відносно короткий період напіввиведення (3–4 год) порівняно з іншими НПЗП, що знижує ризик його акумуляції та, відповідно, розвитку побічних ефектів.

### Лорноксикам: оптимальний профіль співвідношення ефективності та безпеки

Лорноксикам, діюча речовина препарату Ксефокам® («ACINO», Швейцарія) — синтетичний НПЗП, який чинить виражену протизапальну та анальгезивну дію, завдяки чому препарат зайняв центральне місце в лікуванні больових синдромів при різних нозологічних формах хвороб і патологічних станів. Протизапальний ефект препарату зумовлений пригніченням синтезу простагландинів за рахунок пригнічення ЦОГ. В основі знеболювального і протизапального механізмів дії лорноксикаму лежить потужне збалансоване пригнічення активності ізоферментів ЦОГ-2 у найвищому ступені, який стимулює активний викид медіаторів запалення та больової імпульсації, і діє на фізіологічну ЦОГ-1. При цьому він не чинить опіатоподібної дії на центральну нервову систему, ефективно усуває больовий синдром будь-якої інтенсивності та локалізації і не викликає медикаментозної залежності.

Ще однією перевагою застосування лорноксикаму з позицій лікування суглобової патології є його здатність швидко проникати в синовіальну рідину, яка є основним плацдармом аутоімунно-запального конфлікту при ОА. Результати дослідження концентрації лорноксикаму в плазмі крові та синовіальній рідині продемонстрували, що вона є максимальною через 4 год і становить 50% від концентрації в плазмі крові. Концентрація препарату в плазмі крові має 2 піки: через 30 хв і 4 год. Також лорноксикам, на відміну від інших оксикамів, має короткий період напіввиведення — близько 3–4 год, завдяки чому знижується ризик розвитку побічних ефектів, оскільки в період між введеннями доз можливі відновлення фізіологічного рівня простагландинів, необхідного для захисту слизової оболонки шлунка, та підтримка нормального кровотоку в нирках, при цьому відсутні кумуляція та ризик передозування [18].



Більшість НПЗП зазнають біотрансформації в печінці до неактивних (рідше до активних) метаболітів за участю ферментів системи цитохрому P450 (переважно CYP 2C9). Лорноксикам метаболізується з утворенням фармакологічно неактивних метаболітів, близько  $1/3$  яких виділяється нирками із сечею, а  $2/3$  — печінкою та кишечником. Такий подвійний шлях екскреції знижує навантаження на ці органи і покращує переносимість лорноксикаму, тому його можна призначати пацієнтам з легкою/помірною печінковою та/або нирковою недостатністю та не виникає потреби в корекції дози. Він не індукує та не інгібує активності інших ферментів мікрсом печінки, що передбачає низький потенційний рівень міжлікарської взаємодії [19]. Лорноксикам також за рахунок активної стимуляції вироблення ендogenous динорфіну та ендорфіну забезпечує додатковий фізіологічний механізм усунення больових синдромів будь-якої інтенсивності та локалізації [20].

Протиізапальні й антиноцицептивні властивості лорноксикаму відзначені в клінічних дослідженнях при лікуванні ОА, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту, болю у нижній частині спини [21]. Результати нещодавнього дослідження Y. Garg та співавторів (2017), в якому брали участь 90 дорослих пацієнтів з ОА колінного суглоба, продемонстрували, що після 12 тиж терапія лорноксикамом була значно ефективнішою та безпечнішою стосовно зменшення вираженості больового синдрому, порівняно з терапією диклофенаком та ендолоаком [22]. Купірування післяопераційного болю лорноксикамом порівняно з іншими НПЗП вивчено при різній патології. Так, результати дослідження V.J. Galani та співавторів (2013), в якому порівнювали ефективність і переносимість лорноксикаму (n=20) та диклофенаку (n=20) у пацієнтів із гострим післяопераційним болем одразу (0 хв) та через 15; 30; 45; 60; 90; 120; 180; 240; 300 і 360 хв після операції за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), продемонстрували, що різниця (p<0,05) ефективності анальгезивної дії між групами була вищою на фоні застосування лорноксикаму порівняно з диклофенаком (таблиця) [23]. Результати цього дослідження свідчать, що терапія лорноксикамом для усунення післяопераційного болю є більш ефективною стратегією, порівняно із застосуванням диклофенаку.

**Таблиця** Порівняння інтенсивності післяопераційного болю за ВАШ між лорноксикамом і диклофенаком

Час оцінювання, хв	Лорноксикам (8 мг)		Диклофенак (75 мг)	
	ВАШ	Різниця інтенсивності болю	ВАШ	Різниця інтенсивності болю
0 (базовий показник)	9,8±0,14	0	9,7±0,16	0
14	8,65±0,23**	1,15±0,22*	9,15±0,21**	0,55±0,19*
30	6,9±0,29**	2,9±0,29**	7,9±0,16*	1,8±0,16**
45	6,2±0,3*	3,6±0,28**	6,75±0,23*	2,95±0,21**
60	5,15±0,28*	4,65±0,27**	5,9±0,22*	3,8±0,21**
90	4,45±0,24*	5,35±0,25**	4,65±0,21*	5,05±0,25**
120	3,95±0,21*	5,85±0,23**	4,2±0,16*	5,5±0,21**
180	3,35±0,15*	6,45±0,21**	3,8±0,12*	5,9±0,19**
240	2,9±0,14*	6,9±0,20**	3,2±0,12*	6,5±0,19**
300	2,4±0,15**	7,4±0,23**	2,75±0,10*	6,95±0,19**
360	2,25±0,16*	7,55±0,25**	2,5±0,12*	7,2±0,21**

Кожен показник визначений як середній, \*p<0,001, \*\*p<0,05 порівняно з вихідним рівнем; †p<0,05 порівняно з диклофенаком (група лорноксикаму порівняно з групою диклофенаку).

Резюмуючи вищенаведені дані, терапія лорноксикамом вирізняється вираженим анальгезивним та протиізапальним ефектами, що дозволило препарату зайняти центральне місце у лікуванні больового синдрому при різних нозологічних формах, патологічних станах, а також у лікуванні післяопераційного болю. Аналіз попередніх досліджень лорноксикаму дозволяє виявити низку додаткових переваг цієї молекули НПЗП для призначення при ОА, включно з можливістю тривалого застосування при відносно низькому ризику розвитку побічних ефектів з боку ШКТ та серцево-судинної системи. Комбінація оптимального профілю безпеки з вираженим анальгезивним та протиізапальним потенціалом дозволяє тривало застосовувати препарат, що дає можливість розглядати його як препарат вибору при лікуванні ОА [24].

## Список використаної літератури

1. Головач І.Ю. (2013) Ефективність і безпечність лорноксикаму (ксефокаму) у лікуванні ревматичних захворювань суглобів. Травма, 14(2).
2. Kolasiński S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. (2019) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care Res. (Hoboken), 72(2): 149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
3. Чичасова Н.В. (2011) Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Леч. врач, 4: 26–32.
4. Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al. (2005) Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug pre-scriptions by general practitioners and specialists. In Seminars in arthritis and rheumatism, 35(1): 31–37.
5. Wang P.S., Avom J., Brookhart M.A. et al. (2005) Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension, 46(2): 273–279.
6. Головач І.Ю. (2014) Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. Журнал «Боль. Суставы. По-звоночник», 3(15): 2014.
7. Dieppe P.A., Lohmander L.S. (2005) Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet, 365(9463): 965–973. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71086-2. PMID: 15766999.
8. Kluzek S., Sanchez-Santos M.T., Leyland K.M. et al. (2016) Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women. Ann. Rheum. Dis., 75(10): 1749–1756. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208056.
9. Cleveland R.J., Alvarez C., Schwartz T.A. et al. (2019) The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. Osteoarthr. Cartil., 27(4): 593–602. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.008.
10. www.fda.gov/media/71132/download.
11. Bruyere O., Honvo G., Veronesi N. et al. (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin. Arthritis Rheumatism, 49: 337–350.
12. Wang S. (2011) Antibiotic-impregnated cement temporary spacer for surgical treatment of osteomyelitis and nonunion of bone caused by intramedullary nailing. Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 25(8): 972–975.
13. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. (2016) Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet, 387(10033): 2093–2105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
14. Page J., Henry D. (2000) Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. Arch. Int. Med., 160: 777–784.
15. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P. et al. (2014) An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally. A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin. Arthritis Rheumatism, 44(3): 253–263.
16. Яременко О.Б. (2020) Кардіоваскулярний ризик у хворих на остеоартроз: результати Всеукраїнського дослідження «Партнер». DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.80.15064.
17. Layton D., Heeley E., Hughes K. et al. (2003) Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. Rheumatology (Oxford), 42(11): 1342–1353.
18. Olkkola K.T., Brunetto A.V., Mattila M.J. (1994) Pharmacokinetics of oxamicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clin. Pharmacokinetics, 26: 107–120.
19. Kohl C., Steinkellner M. (2000) Prediction of pharmacokinetic drug/drug interactions from In vitro data: interactions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam with oral anticoagulants. Drug. Metab. Dispos., 28(2): 161–168.
20. Kulich W., Klein G. (1992) Influence of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam. v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and  $\beta$ -endorphin. Aktuel. Rheumatol., 17(4): 128–132.
21. Frizziero L., Focherini M.C., Valentini M. et al. (2002) Long term study on the efficacy and safety of lornoxicam in rheumatoid arthritis. Minerva Med., 93(4): 315–320.
22. Garg Y., Singh J., Sohal H.S. et al. (2017) Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Newer Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients of Osteoarthritis of Knee Joint: A Randomized, Prospective, Open-label Parallel-group Study. Indian J. Pharmacol., 49(5): 383–389. doi: 10.4103/ijp.IJP\_245\_16.
23. Galani V.J., Patel N.A., Bhatt R.D. et al. (2013) A Comparison of the Efficacy and Tolerability of Lornoxicam and Diclofenac Sodium in Patients with Acute Postoperative Pain after Spinal Surgery. AJPCT, 1: 507–515.
24. Головач І.Ю. (2017) Стратегические решения в отношении безопасности и возможности длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами при остеоартрите. Травма, 18(4): 27–34.

# Нетрадиційні методи в лікуванні аномальних маткових кровотеч у дівчат

Г.М. Абабкова<sup>1</sup>, Ю.Г. Боярин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ, Україна

<sup>2</sup>Клініка «Дитяча гінекологія на Відрадному», Київ, Україна

## Анотація.

**Мета дослідження:** вивчити клінічну ефективність гомеопатичного препарату Кальцій Кверкус Глобулі велаті при лікуванні дівчат-підлітків із аномальними матковими кровотечами (АМК) для досягнення гемостазу і формування менструального циклу (МЦ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 32 дівчини віком 12–18 років. Контрольну групу становили 14 дівчат, які отримували симптоматичну терапію. Хворі основної групи (n=18) отримували поряд із симптоматичною терапією гомеопатичний препарат Кальцій Кверкус Глобулі велаті.

**Результати.** Ефективність лікувального впливу із застосуванням Кальцій Кверкус Глобулі велаті з метою нормалізації МЦ досягла 83%. У дівчат контрольної групи, які не одержували гомеопатичного препарату, нормалізація МЦ за цей період відмічена в 67% випадків.

## Висновки.

1. Застосування гомеопатичного препарату Кальцій Кверкус Глобулі велаті у дівчат-підлітків з АМК з гемостатичною метою недоцільне у зв'язку з відсутністю швидкого ефекту.
2. Призначення зазначеного гомеопатичного засобу має значення для формування МЦ у дівчаток, оскільки у 55% пацієнток його застосування протягом 3–4 міс зумовлює нормалізацію МЦ і зникнення патологічних змін у яєчниках.
3. Додатковим критерієм призначення препарату є рясні менструації та наявність в анамнезі алергічних реакцій шкіри на фоні її сухості.
4. Застосування зазначеного засобу при АМК є методом вибору за наявності у хворих протипоказань до лікування гормональними препаратами.

**Ключові слова:** аномальні маткові кровотечі, менструальний цикл, пубертатний період, Кальцій Кверкус Глобулі велаті.

## Вступ

На сьогодні проблема лікування аномальних маткових кровотеч (АМК) залишається актуальною. Згідно з клінічним протоколом Міністерства охорони здоров'я України в лікуванні дівчат-підлітків із АМК застосовують передусім симптоматичні засоби: кровоспинні, утеротонічні, антианемічні, гомеопатичні препарати, фізіотерапевтичні процедури, а при тяжких станах — гормональні препарати. Питання щодо застосування нетрадиційних методів лікування АМК продиктовано алергічними реакціями, протипоказаннями до гормонотерапії та небажанням пацієнток та їх батьків застосовувати гормональні препарати.

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність гомеопатичного препарату **Кальцій Кверкус Глобулі велаті** при лікуванні дівчат-підлітків із АМК для досягнення гемостазу і формування менструального циклу (МЦ). В інструкції для медичного застосування лікарського засобу **Кальцій Кверкус Глобулі велаті** визначені такі показання: алергія, екзема, запальні стани шкіри (дерматит), надмірні менструації (менорагії) [1–5].

## Класифікація

Термін «аномальна маткова кровотеча» затверджено у 2009 р. Міжнародною федерацією акушерів-гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO). За цим визначенням АМК вважається будь-яка маткова кровотеча, яка не відповідає віковим параметрам нормальної менструації: регулярності, об'єму крововтрати, частоти та тривалості кровотечі.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ)-10 діагнозу «аномальна маткова кровотеча» відповідають:

- N92 Надмірні, часті та нерегулярні менструації.

- N92.0 Надмірні і часті менструації при регулярному циклі.
- N92.1 Надмірні і часті менструації при нерегулярному циклі.
- N92.2 Надмірні менструації у пубертатний період.
- N92.3 Овуляторні кровотечі.
- N92.8 Дисфункціональна маткова кровотеча.

АМК пубертатного періоду (ПП) (відповідно до МКХ-10 — N92.2 Надмірні менструації у пубертатний період) — кровотечі, що відбуваються в період статевого дозрівання: з менархе до 18-річного віку, підпадають під компетенцію дитячої гінекології.



У структурі гінекологічних захворювань ПП частота АМК ПП, за даними лікувальних закладів Консультативно-діагностична поліклініка НДСЛ «Охматдит» та «Дитяча гінекологія на Відрадному» (м. Київ), становить 9–13%. Причина >20% усіх звернень дівчаток-підлітків до дитячого гінеколога — маткові кровотечі ПП. Майже 80% усіх вагінальних кровотеч ПП зумовлені АМК ПП. Найчастіше АМК виникають у дівчаток-підлітків протягом перших 3 років після менархе.

Офіційно прийнятій міжнародній класифікації маткових кровотеч ПП на сьогодні не існує [6]. Для визначення типу АМК у дівчат-підлітків, як і у жінок репродуктивного віку, відповідно до сучасної класифікації враховують клінічні характеристики та причини розвитку АМК [1–4, 7, 8]. За характером розрізняють гострі, хронічні та міжменструальні АМК:

- гострі АМК — випадки надмірної маткової кровотечі, яка потребує термінового лікарського втручання для попередження подальшої кровотечі;
- хронічна маткова кровотеча — аномальна за обсягом, регулярністю та частотою маткова кровотеча протягом останніх 6 міс;
- міжменструальна маткова кровотеча характеризується незначними кров'янистими виділеннями, які відмічають між чіткими передбачуваними термінами циклічної менструації.

Використання існуючої класифікаційної системи АМК, яка розроблена на основі доказової медицини і враховує потенційні причини кровотечі в кожному конкретному випадку, в практиці дитячої гінекології не завжди виправдано. Ця система включає дві групи причин, назви яких складаються з аббревіатур, — PALM і COEIN. Компоненти групи PALM (P (polyp) — поліп, A (adenomyosis) — аденоміоз, L (leiomyoma) — лейоміома, M (malignancy) — малігнізація та гіперплазія) належать до структурних причин, які можуть бути оцінені за допомогою методів візуалізації та патогістології, а COEIN (C (coagulopathy) — коагулопатія, O (ovulatory dysfunction) — овуляторна дисфункція, E (endometrial) — ендометріальні порушення, I (iatrogenic) — ятрогенні, N (not yet classified) — ще не класифіковані) включають причини, що не пов'язані зі структурною патологією. На сьогодні вважається, що в патогенезі АМК ПП провідну роль відіграє незрілість репродуктивної системи дівчинки в терміни, що близькі до менархе. Недосконалість зворотного зв'язку між гіпоталамо-гіпофізарною ділянкою центральної нервової системи та яєчником зумовлює розвиток гормональної ланки патологічного стану [3, 9]. У роботах інших дослідників представлені дані, відповідно до яких у розвитку АМК певну роль відіграють запальні зміни ендометрія [3, 4].

## Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 32 дівчини віком 12–18 років, які знаходилися на лікуванні в консультативно-діагностичній поліклініці НДСЛ «Охматдит» та «Дитячої гінекології на Відрадному» з приводу АМК. Контрольну групу становили 14 дівчат, які отримували симптоматичну терапію. Хворі основної групи (n=18) отримували поряд із симптоматичною терапією гомеопатичний препарат **Кальцій Кверкус Глобулі велаті**.

Усім пацієнткам проводили загальний клінічний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, часу згортання крові, тривалості кровотечі, коагулограму, ультразвукове дослідження органів малого таза, кольпоцитологічні дослідження виділень з піхви, гормональні обстеження.

## Результати та їх обговорення

За даними анамнезу та загального клінічного обстеження різниці між дівчатами-підлітками контрольної та основної груп практично не виявлено. Усі обстежені, за винятком однієї пацієнтки, народилися своєчасно, мали нормальний фізичний та психомоторний розвиток. Більшість дівчат (71% у контрольній і 78% — в основній групі) перенесли 1–2 дитячі інфекційні хво-

роби, мали в анамнезі часті гострі респіраторні інфекції. У 5 дівчат відмічено дискінезію жовчовивідних шляхів, 3 — інфекції сечовивідних шляхів. Більшість хворих (78% у контрольній і 83% — в основній групі) мали в анамнезі нервові або фізичні перевантаження, при об'єктивному дослідженні були стурбовані.

Стан на початок лікування оцінений як задовільний. У 28% дівчат-підлітків контрольної та у 33% основної групи виявлена патологія шкіри: atopічний дерматит у даний час або прояви ексудативно-катарального діатезу в анамнезі. При гінекологічному дослідженні всі дівчатка розвинені за звичайним фенотипом, зовнішні геніталії розвинені правильно. Кольпоцитологічні дослідження виділень з піхви показали, що у більшості хворих (72% у контрольній та 78% — в основній групі) мала місце гіпоестрогенія — в мазках із піхви переважали проміжні клітини, у незначній кількості дівчат — помірна гіперестрогенія, що свідчить про недостатню естрогенну насиченість та відсутність циклічних змін піхвового епітелію, що віддзеркалює не тільки знижений вміст статевих гормонів, але й відсутність циклічності їх виділення.

При ультразвуковому дослідженні органів малого таза виявлена гіперплазія ендометрія (12–18 мм) в однієї хворої контрольної та у 2 — основної групи. У 1 (7%) дівчини з контрольної та 3 (16,6%) — основної групи яєчники були збільшені, в основному через наявність множинних фолікулів, які досягали 12–18 мм у діаметрі. Мультифолікулярну структуру яєчників (множинні фолікули 7–9 мм) виявлено у 6 (33%) дівчат основної групи. Отримані дані свідчать про те, що АМК у дівчат проходили за типом геморагічної менорагії на фоні персистенції незрілого фолікула.

Хворі консультовані суміжними спеціалістами. Ендокринолог: у однієї дівчини виявлена гіперплазія щитоподібної залози І ст., у 4 дівчат (1 з контрольної та 3 — з основної групи) — надмірна маса тіла та ознаки ожиріння. Гематолог: у 5 пацієнток основної та 6 — контрольної групи виявлена анемія легкого ступеня тяжкості. Пацієнтки спостерігалися й отримували лікування у профільних спеціалістів.

Лікування хворих на АМК складалося із загальнозміцнювальних засобів, вітамінотерапії, утеротонічних засобів та кровоспинних препаратів.

Ефективність лікувального впливу із застосуванням **Кальцій Кверкус Глобулі велаті** з метою нормалізації МЦ досягла 83%. У дівчат контрольної групи, які не одержували гомеопатичного препарату, нормалізація МЦ за цей період відбулася в 67% випадків.

### Клінічний випадок

Пацієнтка Я., 14 років. Звернулася до дитячого гінеколога зі скаргами на порушення менструальної функції за типом пубертатної метрорагії, яке відмічали з моменту менархе (з 13 років) протягом 8 міс. Зріст — 160 см, маса тіла — 40 кг, обтяжений алергологічний анамнез з наскірними проявами. За місцем спостереження отримувала кровоспинну, утеротонічну, гормональну терапію у вигляді комбінованих оральних контрацептивів протягом 6 міс без ефекту.

Проведено детальне обстеження. Ультразвукове дослідження органів малого таза: матка бочковидної форми, ендометрій — 12 мм, яєчники збільшені в об'ємі з обох боків за рахунок множинних ехонегативних включень. Діагноз: «Надмірні менструації в період статевого дозрівання (N92.2)».

Призначена гормональна терапія у вигляді гестагенів на 3 міс, внаслідок чого стан дівчинки стабілізувався, кровотечі припинилися. З метою альтернативи гормональній терапії призначений **Кальцій Кверкус Глобулі велаті** по 3 гранули 2 рази на добу протягом 1 міс. Чергова менструація настала вчасно, неболюча, виділення рясні. Курс **Кальцій Кверкус Глобулі велаті** по 3 гранули 1 раз на добу продовжено ще на 1 міс. На фоні отриманого лікування МЦ нормалізувався, ехоструктура матки та яєчників у межах вікової норми. Позитивний ефект зберігається протягом 2 міс.



## Висновки

1. Застосування гомеопатичного препарату **Кальцій Кверкус Глобулі велаті** у дівчат-підлітків з АМК з гемостатичною метою недоцільне у зв'язку з відсутністю швидкого ефекту.

2. Призначення зазначеного гомеопатичного засобу доцільне для формування МЦ у дівчаток, оскільки у 55% пацієнток його застосування протягом 3–4 міс приводить до нормалізації МЦ і зникнення патологічних змін у яєчниках.

3. Додатковим критерієм призначення препарату є рясні менструації та наявність в анамнезі алергічних реакцій шкіри на фоні її сухості.

4. Застосування зазначеного засобу при АМК є методом вибору за наявності у хворих протипоказань до лікування гормональними препаратами.

## Список використаної літератури

1. Вовк І.Б., Юзько О.М., Вдовиченко Ю.П. (ред.) (2011) Гінекологія дитячого та підліткового віку. ВСВ «Медицина», Київ, 424 с.
2. Гуркин Ю.А. (2009) Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. ООО Медицинское информационное агентство, Москва, 696 с.
3. Левенец С.А., Дынник В.А., Начетова Т.А. (2012) Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. Харьков, 196 с.
4. Наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Пубертатні маткові кровотечі».
5. Михайлюта М.А., Кириченко Ю.А., Манащук С.І., Колодинська О.В. (2016) Досвід лікування та профілактики пубертатних маткових кровотеч. Акушерство. Гінекологія. Генетика, 1: 44–48.
6. Gleeson N., Buggy F., Sheppard B.L. (1994) The effect of tranexamsamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 73: 224–277.
7. Татарчук Т.Ф., Косей Н.А., Редько Н.А., Джупин В.Л. (2014) Современная диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений. Репродуктивная эндокринология, 15(19): 22–32.
8. Наказ МОЗ України від 13.04.2016 р. № 353 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі».
9. Уварова Е.В. (2013) Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков, 3: 67–72.

### Відомості про авторів:

Аббакова Галина Миколаївна — кандидат медичних наук, завідувач відділення дитячої і підліткової гінекології та статевого виховання консультативно-діагностичної поліклініки НДСЛ «Охматдит», Київ, Україна.

Боярин Юрій Григорович — лікар-гомеопат, керівник клініки «Дитяча гінекологія на Відрадному», Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Аббакова Галина Миколаївна  
01135, Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, 28/1

## Unconventional methods in the treatment of abnormal uterine bleeding in girls

G.M. Ababkova<sup>1</sup>, Yu.G. Boyarin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Clinic «Children's Gynecology in Vidradny», Kyiv, Ukraine

### Abstract.

**The aim of the study:** to study the clinical effectiveness of the homeopathic drug Calcium Quercus Globuli velati in the treatment of adolescent girls with abnormal uterine bleeding (AUB) to achieve hemostasis and the formation of the menstrual cycle (MC).

**Object and methods of research.** 32 girls aged 12–18 were examined. The control group consisted of 14 girls who received symptomatic therapy. Patients of the main group (n=18) received drug Calcium Quercus Globuli velati with symptomatic therapy homeopathic.

**Results.** The effectiveness of therapeutic treatment with the use of Calcium Quercus Globuli velati to normalize the MC reached 83%. In girls of the control group who did not receive homeopathic drug, normalization of MC during this period occurred in 67% of cases.

### Conclusions.

1. The use of the homeopathic drug Calcium Quercus Globuli velati in adolescent girls with AUB for hemostatic purposes is inappropriate due to the lack of rapid effect.

2. The appointment of this homeopathic drug is appropriate for the formation of MC in girls, because in 55% of patients its use for 3–4 months leads to normalization of MC and the disappearance of pathological changes in the ovaries.

3. An additional criterion for prescribing the drug is heavy menstrual bleeding and a history of allergic skin reactions on the background of its dryness.

4. The use of this drug in the AUB is the method of choice in patients with contraindications to treatment with hormonal drugs.

**Key words:** abnormal uterine bleeding, menstrual cycle, puberty, Calcium Quercus Globuli velati.

### Information about the authors:

Ababkova Galina M. — Head of the Department of Pediatric and Adolescent Gynecology and Sex Education, Consultative and Diagnostic Clinic NCSH «Okhmatdyt», Kyiv, Ukraine.

Boyarin Yuri G. — homeopath, Head of the Clinic «Children's Gynecology in Vidradny», Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Galina Ababkova  
01135, Kyiv, Vyacheslav Chornovil str., 28/1

Надійшла до редакції/Received: 20.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 21.12.2021

# ІМУНСИЛ® D3

## РОЗУМНЕ ЗМІЦНЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ



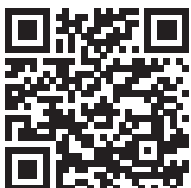
- СПРИЯЄ ЗБІЛЬШЕННЮ КЛІТИН МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДУ ТА ВІДНОВЛЕННЮ ІМУНОРЕГУЛЯТОРНОГО ІНДЕКСУ
- СПРИЯЄ ЗМЕНШЕННЮ ЧИСЛА ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ
- ДОСТОВІРНО ЗМЕНШУЄ ПОТРЕБУ В АНТИБІОТИКАХ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ

**Склад:** 1 капсула містить: активні інгредієнти: бета-глюкан – 250 мг (mg), що містить 80% бета-глюканів 1,3 і 1,6, цинку гліцинат – 16,5 мг (mg), що еквівалентно 5 мг (mg) цинку, вітамін D3 (холекальциферол) – 50 мкг (µg) (2000 МО).

ІМУНСИЛ® D3 рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження, вітаміну D3 та цинку при порушеннях обмінних процесів, обумовлених дефіцитом цинку та вітаміну D3 та нормалізації функціонального стану імунної системи.

**ВИГОТОВЛЕНО З ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (NATUREX, ФРАНЦІЯ)**

**ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**



ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна  
Тел. (044) 454-01-01 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA

Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/7543 від 09.04.2020 р.



ФІТОФАРМАЦЕВТИЧНА  
КОМПАНІЯ

# Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

І.Я. Господарський<sup>1</sup>, Н.І. Рега<sup>1</sup>, Х.О. Господарська<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

<sup>2</sup>КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, Тернопіль, Україна

**Анотація. Мета:** дослідження бета-глюканів 1,3 та 1,6 у складі дієтичної добавки Імунсил® D3 у пацієнтів із частими загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). **Об'єкт і методи дослідження.** Під наглядом протягом 1 року перебували 42 пацієнти з ХОЗЛ (група С за класифікацією GOLD), які мали 2–4 клінічні загострення протягом попереднього року. Пацієнти 1-ї групи (n=22) отримували тіотропію бромід і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ, 2-ї (n=20) — на початку спостереження додатково вживали Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс. **Результати.** Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 сприяло збільшенню кількості клітин з активністю натуральних кілерів і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14), а також відновленню імунорегуляторного індексу. Лікування з додатковим вживанням дієтичної добавки сприяло зменшенню кількості загострень ХОЗЛ і достовірно зменшувало потребу в антибіотиках у пацієнтів із ХОЗЛ протягом наступного року після лікування. **Висновок.** Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс може бути рекомендоване пацієнтам із ХОЗЛ з частими клінічними загостреннями (групи С і D).

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ХОЗЛ, лікування, Імунсил® D3.

## Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — хвороба 2-ї половини життя, яка частіше виникає у чоловіків-курців віком старше 40 років. Першими симптомами, з якими пацієнт найчастіше звертається до лікаря, є кашель і задишка, що часто супроводжуються свистячим диханням з виділенням мокротиння, спочатку в невеликій кількості, здебільшого зранку [1, 2].

Найбільш раннім проявом, який з'являється у віці до 40–50 років життя, є кашель. До цього ж часу в холодні сезони починають виникати повторні затяжні епізоди респіраторних інфекцій, які не зв'язуються спочатку в одне захворювання. Задишка, що виникає при фізичному навантаженні, починає турбувати пацієнта в середньому на 8–10 років пізніше за появу кашлю. Проте у ряді випадків можливий початок захворювання із задишки чи практично одночасна поява кашлю і задишки [1].

Як правило, пацієнти вперше звертаються до лікаря вже зі сформованою клінічною картиною захворювання, що суттєво впливає на можливість ефективного лікування і прогнозу. Значною мірою це пов'язано з недостатнім рівнем виявлення ХОЗЛ на ранніх етапах хвороби. Згідно з даними Національного інституту фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, ХОЗЛ відмічають у 4% населення України, близько 1,5 млн осіб. Експерти ж стверджують, що реальна кількість хворих може сягати 10% населення. З кожних 7 пацієнтів діагнозу своєчасно встановлюють лише в одного. При цьому очікувана середня тривалість життя пацієнта з ХОЗЛ після встановлення II групи інвалідності становить близько 5,5 року [1, 2].

При лікуванні хворих на ХОЗЛ зазвичай керуються такими базовими принципами:

1. Усунення факторів, що викликають розвиток і прогресування захворювання, у першу чергу тютюнопаління.
2. У фазу загострення ХОЗЛ терапія повинна бути спрямована на усунення запального процесу в бронхах, поліпшення бронхіальної прохідності, відновлення порушеної загальної та місцевої імунологічної реактивності.
3. Протирецидивна і підтримувальна терапія, яка теж значною мірою спрямована на відновлення імунологічної реактивності організму пацієнта та респіраторної функції [2].

Припинення тютюнопаління є вкрай важливим заходом, який суттєво поліпшує прогноз захворювання. Цей крок займає чільне місце в лікуванні хворих на ХОЗЛ. Припинення тютюнопаління

знижує ступінь і швидкість погіршення показників функції зовнішнього дихання, у тому числі об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФV<sub>1</sub>) [3]. Застосування інгаляційних бронхолітиків здебільшого здійснюється шляхом застосування дозованих аерозолів за допомогою інгаляторів або спейсерів і сухих порошоків [1, 4].

Препаратами 1-го вибору при терапії ХОЗЛ є інгаляційні блокатори М-холінорецепторів. Вони характеризуються більш вираженою бронхолітичною дією і мінімальною кількістю побічних реакцій порівняно з іншими групами бронхолітиків (агоністи β<sub>2</sub>-адренорецепторів); низька інтенсивність їх проникнення через слизові оболонки при інгаляційному введенні обмежує розвиток системних побічних ефектів. Серед препаратів блокаторів М-холінорецепторів найбільш широке застосування отримав тіотропію бромід. Встановлено, що його застосування сприяло достовірному покращанню якості життя порівняно з пацієнтами групи плацебо. Суттєве клінічне поліпшення стосувалося також значного підвищення показників фізичної активності, зменшення вираженості суб'єктивних проявів симптомів захворювання і навіть покращання за шкалою депресії [4].

Але в останні роки виявилось, що саме кількість загострень є кардинальним критерієм, що визначає не лише якість життя, але й тяжкість симптомів і прогноз хвороби, а також вирішальним чином впливає на тривалість життя пацієнтів [3, 5–12]. Тяжке загострення захворювання може призвести до гострої дихальної недостатності та стати причиною смерті хворих на ХОЗЛ [8–10]. За даними міжнародної статистики, госпітальна летальність хворих із загостренням ХОЗЛ становить 8%, а через 1 рік після загострення — 23% [8, 10].

Клініцистам відомо, що після перенесеного загострення, навіть у разі його адекватного лікування, важко або практично неможливо відновити функцію легень до початкового рівня [8, 10]. Наростаюча задишка, слабкість обмежують виконання пацієнтом звичних фізичних навантажень та призводять до детренованості та м'язової атрофії, а хронічна гіпоксемія та зміни реологічних властивостей крові викликають порушення мікроциркуляції в легенях, міокарді та інших органах і системах [13, 14]. Значно зростають медикаментозне навантаження на хворого та витрати на лікування. Ось чому зниження частоти загострень є метою довготривалої терапії ХОЗЛ, а зменшення витрат на лікування загострень у майбутньому дозволить обмежити економічний тягар ХОЗЛ на загальнодержавному рівні [5, 7, 12, 15].



Саме цей факт став свого часу підставою для запровадження принципово нової клінічної класифікації ХОЗЛ (ABCD), коли до уваги беруться не тільки порушення функції зовнішнього дихання, але і частота загострень хвороби [1, 2]. При цьому треба пам'ятати, що  $1/2-2/3$  усієї кількості загострень — інфекційні, тобто чітко пов'язані з розвитком вірусного чи вірусно-бактеріального запального процесу в бронхах на тлі порушення місцевого (мукозального) імунітету. Перманентно персистуюче низькоінтенсивне запалення при цьому втягує не лише бронхолегеневу систему — воно впливає практично на весь організм. Саме тому при частих загостреннях ХОЗЛ формується так зване «низькоінтенсивне системне запалення», яке супроводжується достовірним зростанням ризику інфаркту міокарда, серцевої недостатності, злоякісних новоутворень (передусім раку легень), пневмонії, цукрового діабету 2-го типу. Ось чому розробка принципів нових підходів до зниження частоти загострень ХОЗЛ є вкрай важливим завданням. Слід пам'ятати, що вплив препарату як на рівень смертності, так і на частоту та ризик загострень, може бути оцінений лише у процесі довготривалих досліджень з урахуванням даних кожного конкретного випадку [1, 14].

Одним із перспективних напрямків корекції є застосування імуноотропних засобів, які через вплив на стан мукозального імунітету можуть забезпечити зниження частоти загострень ХОЗЛ [1].

Серед імуностимуляторів особливе місце займають бета-глюкани — плейотропні модифікатори імунної відповіді, частіше бактеріального (рідше — рослинного) походження [16–18]. Вони складаються з мономерів D-глюкози, з'єднаних бета-глікозидними зв'язками, які не ферментуються в шлунково-кишковому тракті. Особлива тримірна структура бета-глюканів (наявність патоген-асоційованих молекулярних патернів (Pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) [19] забезпечує їх адресну взаємодію з дектиновими рецепторами на поверхні макрофагів відразу після всмоктування й активного перенесення в підслизовий шар [17]. Результатом стає підсилення фагоцитарної функції клітин моноцитарно-макрофагального ряду не тільки в кишечнику, але практично в усіх тканинах [15, 16].

Окрім того, активація макрофагів і натуральних кілерів (Natural killer (NK)-клітин) бета-глюканами практично відразу запускає цілий каскад плейотропних ефектів, здебільшого за рахунок виділення прозапальних цитокінів. Частина бета-глюканів, які всмокталися в кишечнику, з током крові потрапляють через ворітну вену в печінку і через взаємодію з купферівськими клітинами стимулюють механізми системного імунітету [16].

Проте домінуючим аспектом імуностимулюючого впливу бета-глюканів все-таки є стимуляція місцевого (мукозального імунітету) за рахунок відновлення фагоцитарної активності макрофагів, забезпечення завершеного фагоцитозу (синтез реактивних сполук кисню в лізосомах), нарощування продукції секреторного імуноглобуліну А тощо [20, 21]. На відміну від традиційних стимуляторів фагоцитозу, бета-глюкани не стимулюють аутоімунні та алергічні реакції. Їх застосування високобезпечно, оскільки практично виключає ризики надмірної стимуляції імунної відповіді [18]. Саме ці аспекти спонукали нас до дослідження бета-глюканів 1,3 та 1,6 у складі дієтичної добавки Імунсил® D3 у пацієнтів із частими загостреннями ХОЗЛ.

## Об'єкт і методи дослідження

Під нашим наглядом протягом 1 року перебували 42 пацієнти з ХОЗЛ (група С за класифікацією Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD)), у яких відмічали 2–4 клінічні загострення протягом попереднього року. Пацієнти рандомізовані на 2 групи, зіставні за віковими, гендерними та клінічними ознаками.

Тяжкість перебігу, частоту загострень, стратифікацію симптомів і вимірювання показників зовнішнього дихання (ОФВ<sub>1</sub>, форсовану життєву ємність легень та їх співвідношення) проводили відповідно до останніх рекомендацій GOLD [1, 2]. Показники клі-

тинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлуориметра «Beckman Coulter».

Пацієнти 1-ї групи (n=22) отримували тіотропію бромід і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ, 2-ї (n=20) — на початку спостереження додатково вживали Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс.

## Результати та їх обговорення

Функцію зовнішнього дихання і клінічну тяжкість за опитувальником CAT (COPD Assessment Test) оцінювали на початку лікування та через 1 рік — наприкінці терміну спостереження. Показники функції зовнішнього дихання достовірно не змінилися в обох групах, достовірної різниці між спірометричними показниками у 1-й (контрольній) та 2-й (дослідній) групах не виявлено (p>0,05). Проте у 1-й групі через 1 рік у 2 пацієнтів відмічено перехід на тяжчу стадію ХОЗЛ (з II на III) через повторні інфекційні загострення).

Відповідно до опитувальника CAT у 5 пацієнтів 1-ї (контрольної) групи виявлено також тенденцію до погіршення показника тяжкості. У той самий час у хворих, які вживали Імунсил® D3, показник за CAT погіршився лише в 1 хворого.

У пацієнтів 1-ї групи відмічали суттєве зниження показників клітинного імунітету, що проявлялося в першу чергу зменшенням кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p<0,05 щодо норми) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14; p<0,05 щодо норми), а також суттєвим зниженням імунорегуляторного індексу (p<0,05 щодо норми). Протягом 1 року спостереження ці показники не відновлювалися, більше того — відмічена тенденція до подальшого зниження імунорегуляторного індексу (p>0,05 у динаміці). На противагу цьому вживання Імунсил® D3 забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p<0,05) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14; p<0,05), а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу (p<0,05) (таблиця).

Таблиця Показники популяції імуніцитів у хворих на ХОЗЛ на тлі застосовуваних схем лікування

Показник	1-ша група (контрольна), n=22		2-а група (Імунсил® D3), n=20	
	До лікування	Через 1 рік	До лікування	Через 1 рік
CD3-клітини, %	46,71±4,11	48,52±4,44	47,11±3,84	49,15±5,56
CD4-клітини, %	36,56±3,33	36,17±3,64	35,42±3,07	42,43±4,78
CD8-клітини, %	35,36±2,89	38,92±3,13	33,33±2,25	32,07±4,06
CD16-клітини, %	14,89±1,92	15,64±1,31	13,65±2,50	18,19±1,67**
CD14-клітини, %	1,11±0,15	1,34±0,09	1,24±0,11	4,44±0,26**
CD16/56-клітини, %	7,78±0,67	7,12±0,55	6,67±0,98	15,16±1,01**
Імунорегуляторний індекс	1,07±0,17	0,93±0,12	1,06±0,14	1,31±0,11**

\*p<0,05 порівняно з показником до лікування; \*\*p<0,05 порівняно з показником контрольної групи.

Найважливішим результатом застосування імуностимулюючої терапії стало суттєве зниження частоти загострень — з 2,6±0,5 протягом попереднього року до 1,8±0,4 після 1-місячного курсу лікування з додаванням дієтичної добавки Імунсил® D3 (p>0,05, але цілком ймовірно, що різниця була би достовірною у випадку більшої кількості спостережень). При цьому частота загострень ХОЗЛ у контрольній групі взагалі не змінилася: 2,5±0,6 до спостереження і 2,7±0,6 — протягом наступного року (p>0,05).

Натомість необхідність у застосуванні антибіотиків у хворих 2-ї групи зменшилася достовірно: у пацієнтів, що вживали Імунсил® D3, — з 2,3±0,3 до 1,1±0,2 (p<0,05), у той час як у контрольній групі потреба в антибіотиках залишалася сталою: 2,4±0,5 до спостереження і 2,2±0,3 протягом наступного року (p>0,05). Тобто кількість загострень у пацієнтів, які вживали Імунсил® D3, зменшилася здебільшого за рахунок інфекційних варіантів.

Таким чином, вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс може бути корисним пацієнтам із ХОЗЛ з частими клінічними загостреннями (групи С і D).

## Висновки

1. Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів ( $p < 0,05$ ) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14,  $p < 0,05$ ), а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу ( $p < 0,05$ ).

2. Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 протягом 1 міс сприяло зменшенню кількості загострень ХОЗЛ ( $p > 0,05$ ) і достовірно знизувало потребу в антибіотиках у пацієнтів із ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ) протягом наступного року після лікування.

3. Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс може бути рекомендоване пацієнтам із ХОЗЛ з частими клінічними загостреннями (групи С і D).



## Список використаної літератури

- Адапована клінічна настанова, заснована на доказах: хронічне обструктивне захворювання легень (2020) Київ, Національна академія медичних наук України. [www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova\\_hozl\\_2020.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf).
- GOLD (2020) 2020 REPORT — Global Initiative for COPD. [goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0\\_FINAL-WMV.pdf](http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf).
- Dransfield M.T., Kunisaki K.M., Strand M.J. et al. for the COPD Gene Investigators (2017) Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 195: 324–330.
- Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. (2016) The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® ENERGITO® study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 11: 193–205.
- Abudagga A., Sun S.X., Tan H., Solem C.T. (2013) Exacerbations among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population: an administrative claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 8: 175–185.
- Dhamane A.D., Moretz C., Zhou Y. et al. (2015) COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 10: 2609–2618.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. (2003) Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 22: 931–936.
- Halpin D.M.G., Decramer M., Celli B.R. et al. (2017) Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir. Med.*, 128: 85–91.
- Kerkhof M., Freeman D., Jones R. et al. for the Respiratory Effectiveness Group (2015) Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 10: 2439–2450.
- Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. (2014) Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*, 4(12): e006171.
- Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N. et al. (2015) Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*, 147: 999–1007.
- Pasquale M.K., Sun S.X., Song F. et al. (2012) Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 7: 757–764.
- Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al.; ECLIPSE Investigators (2011) Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.*, 365: 1184–1192.
- Wheaton A.G., Cunningham T.J., Ford E.S., Croft J.B. for the Centers for Disease Control and Prevention (2015) Employment and activity limitations among adults with chronic obstructive pulmonary disease — United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 64: 289–295.
- Bollmeier S.G., Hartmann A.P. (2020) Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 77(4): 259–268.
- Ali M.F., Driscoll C.B., Walters P.R. et al. (2015) Beta-glucan-activated human B lymphocytes participate in innate immune responses by releasing proinflammatory cytokines and stimulating neutrophil chemotaxis. *J. Immunol.*, 195: 5318–5326.
- Soltanian S., Stuyven E., Cox E., Sorgeloos P., Bossier P. (2009) Beta-glucans as immunostimulant in vertebrates and invertebrates. *Crit. Rev. Microbiol.*, 35: 109–138. doi: 10.1080/10408410902753746.
- Vetvicka V., Vannucci L., Sima P. (2019) Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. *Molecules*, 24(7): 1251.
- Zipfel C., Robatzek S. (2010) Pathogen-associated molecular pattern-triggered immunity: Veni, vidi...? *Plant. Physiol.*, 154: 551–554.
- Dawood M.A.O., Eweedah N.M., Moustafa E.M., Shahin M.G. (2019) Synbiotic effects of *Aspergillus oryzae* and beta-glucan on growth and oxidative and immune responses of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Probiot. Antimicrob. Proteins*, doi: 10.1007/s12602-018-9513-9.
- Vetvicka V., Richter J., Svozil V. et al. (2013) Placebo-driven clinical trials of Transfer Point Glucan #300 in children with chronic respiratory problems: Antibody production. *Am. J. Immunol.*, 9: 43–47.

## Modern approaches to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

I.Ya. Hospodarsky<sup>1</sup>, N.I. Rega<sup>1</sup>, Kh.O. Hospodarska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil, Ukraine

<sup>2</sup>Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

**Abstract. Objective:** to study beta-glucans 1,3 and 1,6 as part of the dietary supplement Immunsil® D3 in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Object and methods of research.** 42 patients with COPD (group C according to GOLD classification) who had 2–4 clinical exacerbations during the previous year were monitored for 1 year. Patients of the 1st group (n=22) received tiotropium bromide and standard treatment of exacerbations, according to the COPD treatment protocol, the 2nd group (n=20) at the beginning of the observation additionally used Immunsil® D3 1 caps. 2 times a day for 1 month. **Results.** The use of the dietary supplement Immunsil® D3 contributed to an increase in the number of cells with the activity of natural killers and cells of the monocyte-macrophage series (CD14), as well as the restoration of the immunoregulatory index. Dietary supplementation use reduced the exacerbation of COPD and significantly reduced the need for antibiotics in patients with COPD within the next year after treatment. **Conclusion.** Use of dietary supplement Immunsil® D3 1 caps. 2 times a day for 1 month may be recommended for patients with COPD with frequent clinical exacerbations (groups C and D).

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, COPD, treatment, Immunsil® D3.

### Відомості про авторів:

Господарський Ігор Ярославович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Рєга Надія Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Господарська Христина Остапівна — кандидат медичних наук, імунолог-алерголог КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, Тернопіль, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Господарський Ігор Ярославович  
46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

### Information about the authors:

Hospodarsky Igor Ya. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of clinical immunology, allergology and general care of patients of Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil, Ukraine.

Rega Nadiya I. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Higher Nursing Education, Patient Care and Clinical Immunology of Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil, Ukraine.

Hospodarska Khrystyna O. — Candidate of Medical Sciences, Immunologist-Allergist of Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine.

### Address for correspondence:

Igor Hospodarsky  
46001, Ternopil, Maidan Voli, 1

Надійшла до редакції/Received: 20.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 22.12.2021

# Saxenda®

## Ліраглутид ін'єкція

Інноваційна терапія  
ожиріння, яка знижує масу тіла  
у 9 з 10 людей<sup>1, 2, 4</sup>



**9 з 10 пацієнтів досягли достовірного зменшення маси тіла<sup>2</sup>**



**У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%<sup>3</sup>**



**Утримання результату протягом 3 років<sup>1, 3</sup>**

Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.

2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373: 11-22. 3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017; 389(10077): 1399-1409. 4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)

**Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад:** діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02.

**Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м<sup>2</sup> (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дисглікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5% від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від вживання їжі.

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9%). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчаних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С) подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** А/Т Ново Нордск. **Дата останнього перегляду.** Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.



# Зменшення маси тіла у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням: ефективність та безпека ліраглутиду

## Вступ

Збільшення поширеності ожиріння, хронічного захворювання з серйозними наслідками для здоров'я, багато в чому пояснює значне підвищення захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в останні десятиліття [1, 2]. Встановлено, що зменшення маси тіла на 5–10% знижує ризик ускладнень, пов'язаних з ожирінням, і покращує якість життя пацієнтів, однак зменшення маси тіла важко досягти і підтримувати лише за допомогою зміни способу життя [3–8].

Ліраглутид — аналог глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) з послідовністю амінокислот, на 97% гомологічною ендogenousму людському ГПП-1, що зв'язується з ГПП-1-рецепторами та активує їх. Препарат схвалений для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу в дозах до 1,8 мг один раз на добу [9]. Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду є дозозалежним, до 3,0 мг один раз на добу, і зумовлено зниженням апетиту та споживанням енергії, а не збільшенням енерговитрат [10–12]. У дослідженнях на тваринах введення ліраглутиду викликало його накопичення в специфічних ділянках головного мозку, що відповідають за регуляцію апетиту, де ліраглутид завдяки специфічній активації рецептора ГПП-1 підвищував відчуття насичення і знижував сигнали голоду, що сприяло зменшенню маси тіла. Рецептори ГПП-1 також експресуються у певних ділянках серця, судин, імунній системі та нирках.

Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду відбувається завдяки переважній втраті вісцерального жиру порівняно з підшкірним. Препарат регулює апетит, підсилюючи відчуття ситості та наповненості шлунка, знижуючи при цьому відчуття голоду, та сприяє зниженню споживання їжі. Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну та знижує надмірно високу секрецію глюкагону залежно від рівня глюкози, що приводить до зниження глюкози натще та після прийому їжі. У пацієнтів з переддіабетом та ЦД ефект зниження рівня глюкози більш виражений порівняно з пацієнтами з нормоглікемією.

Клінічна ефективність та безпека ліраглутиду при застосуванні для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та підвищеною фізичною активністю були вивчені у 4 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях 3-ї фази за участю 5358 пацієнтів. У цій статті наведено результати масштабного 56-тижневого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження «SCALE Obesity and Prediabetes — 1839», в якому оцінювали ефективність та безпеку застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг, що вводили підшкірно один раз на добу, як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та підвищеною фізичною активністю, для контролю маси тіла при надмірній масі тіла або ожирінні у дорослих осіб, які не мали ЦД на початковому етапі.

## Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проводили з 01.06.2011 до 18.03.2013 р. у 191 місці в 27 країнах Європи, Північної Америки, Південної Америки, Азії, Африки та Австралії. Протокол дослідження схвалений місцевими комітетами з етики або інституційними оглядовими комісіями. Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінкської декларації та рекомендацій із належ-

ної клінічної практики (Good Clinical Practice) [13–14]. Дворічне продовження дослідження за участю пацієнтів із переддіабетом було проведено для оцінки того, чи пов'язане застосування ліраглутиду з відстроченим початком ЦД 2-го типу.

У дослідженні брали участь пацієнти віком  $\geq 18$  років зі стабільною масою тіла та індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, або  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, якщо пацієнт мав ліковану або неліковану дисліпидемію або артеріальну гіпертензію. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Ключовими критеріями виключення були ЦД 1-го або 2-го типу, застосування ліків, які викликають клінічно значуще збільшення або зменшення маси тіла, попередня бариатрична операція, панкреатит в анамнезі, велика депресія або інші тяжкі психічні розлади в анамнезі, а також сімейний або особистий анамнез множинної ендокринної неоплазії 2-го типу, або сімейний анамнез медулярної карциноми щитоподібної залози.

Пацієнтів випадковим чином розподілили у співвідношенні 2:1 для отримання підшкірних ін'єкцій ліраглутиду один раз на добу, починаючи з дози 0,6 мг з щотижневим підвищенням на 0,6 мг до 3,0 мг, або плацебо (табл. 1). Пацієнти обох груп отримали консультації щодо зміни способу життя. Учасники були стратифіковані відповідно до стану переддіабету під час скринінгу та за ІМТ ( $\geq 30$  та  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) [15]. Ліраглутид і плацебо були надані в пристроях «FlexPen» виробництва компанії «Novo Nordisk».

Таблиця 1 Графік збільшення дози ліраглутиду

	Доза, мг	Тижні
Збільшення дози протягом 4 тиж	0,6	1
	1,2	1
	1,8	1
	2,4	1
Підтримувальна доза	3,0	

Через 56 тиж пацієнтів групи ліраглутиду, які не мали переддіабету під час скринінгу, випадковим чином розподілили у співвідношенні 1:1 для продовження застосування ліраглутиду або переходу на плацебо протягом 12 тиж, щоб оцінити, чи збереглася ефективність після припинення лікування ліраглутидом та чи виникли проблеми щодо безпеки, пов'язані з припиненням лікування. Пацієнти групи плацебо продовжували отримувати плацебо.

Оцінку стану пацієнтів проводили кожні 2 тиж до 8-го тижня; після цього кожні 4 тиж до 44-го тижня і знов оцінювали на 50-му, 56-му, 58-му, 60-му, 64-му, 68-му і 70-му тижнях. Усі пацієнти отримували стандартизоване консультування щодо зміни способу життя приблизно щомісяця. Пацієнтів, які вибули з дослідження раніше, просили повернутися на 56-му тижні для вимірювання маси тіла та реєстрації побічних явищ.

Трьома попередньо визначеними первинними кінцевими точками, які оцінювали на 56-му тижні, були: 1) зміна маси тіла від вихідного рівня, 2) частка пацієнтів, які втратили щонайменше 5% вихідної маси тіла, і 3) частка пацієнтів, які втратили  $> 10\%$  вихідної маси тіла. Вторинні кінцеві точки включали зміни порівняно з вихідним рівнем ІМТ, окружності талії, показників глікемічного контролю, кардіометаболічних біомаркерів та якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Останню оцінювали за допомогою опитувальників «Скорочена форма оцінки здоров'я» («SF-36 Health Survey») [16], «Вплив маси тіла на якість життя» («Impact of Weight on Quality of Life-Lite») [17] та «Оцінка впливу лікування

За даними рандомізованого контрольованого дослідження «SCALE Obesity and Prediabetes — 1839»: Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K. et al. (2015) A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N. Engl. J. Med.*, 373: 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.

на масу тіла» («Treatment Related Impact Measure–Weight» [18]), в яких вищі бали вказують на кращу якість життя. Також оцінена частка пацієнтів, які змінили застосування ліпідознижувальних або антигіпертензивних препаратів.

Особливу увагу було приділено типам небажаних явищ, які мають підвищену поширеність серед осіб з ожирінням або які стосуються класу препаратів, до якого належить ліраглутид: із 17 типів побічних явищ 9 були проспективно оцінені незалежними медичними експертами, які не знали про дослідження. Повідомлялося про небажані явища, які виникли протягом основного 56-тижневого періоду дослідження, починаючи з 1-го дня лікування або після нього та не пізніше 14 днів після останнього дня лікування, якщо не було зазначено інше.

Підраховано, що при розмірі вибірки 2400 пацієнтів для застосування ліраглутиду і 1200 — плацебо дослідження матиме >99% статистичної потужності для виявлення різниці між групами у трьох первинних кінцевих точках ефективності основного 56-тижневого періоду випробування та в первинній кінцевій точці 2-річного продовження. Статистична потужність для першої спільної кінцевої точки — зміни маси тіла, розрахована з використанням двостороннього t-критерію Стьюдента з рівнем значущості 5%. В аналізі ефективності із заданими умовами (prespecified efficacy analyses) використані дані усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію та отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату та пройшли принаймні одну оцінку ефективності після вихідного рівня. Аналіз безпеки включав усіх пацієнтів, які були випадковим чином розподілені у досліджувану групу та піддавалися впливу досліджуваного препарату. Для маси тіла використовували тільки виміри натще.

## Результати

Загалом 3731 пацієнт пройшов рандомізацію: 2487 для зміни способу життя+ліраглутид у дозі 3,0 мг один раз на добу і 1244 — для зміни способу життя+плацебо. Базові характеристики (стать, вік, належність до етнічної групи, маса тіла, ІМТ, окружність талії, рівень глікозильованого гемоглобіну, глюкози та інсуліну натще, артеріального тиску, холестерину, вільних

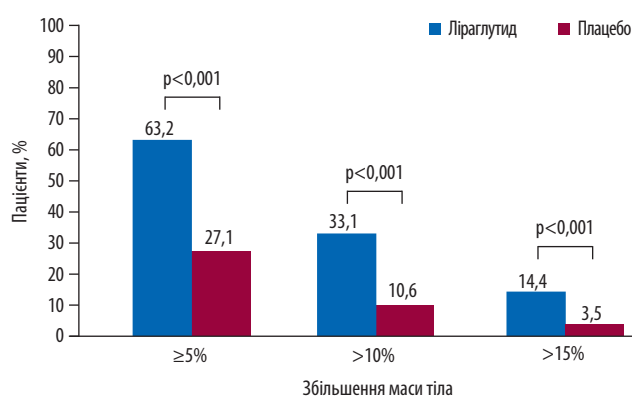
жирних кислот) були подібними в двох групах. Загалом 1789 (71,9%) пацієнтів у групі ліраглутиду та 801 (64,4%) — у групі плацебо пройшли повністю 56-тижневий курс лікування. Більша частка пацієнтів у групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо, включена з дослідження через небажані явища (246 (9,9%) та 47 (3,8%) пацієнтів відповідно), менша частка пацієнтів у групі ліраглутиду відмовилася від дослідження через неефективну терапію (23 (0,9%) та 36 (2,9%)) або відкликала свою згоду (264 (10,6%) та 249 (20,0%) відповідно).

### Маса тіла

Через 56 тиж пацієнти в групі ліраглутиду втратили в середньому ( $\pm$ SD)  $8,0 \pm 6,7\%$  ( $8,4 \pm 7,3$  кг) маси тіла, тоді як пацієнти групи плацебо — в середньому  $2,6 \pm 5,7\%$  ( $2,8 \pm 6,5$  кг) маси тіла (табл. 2). Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду зберігалось протягом 56 тиж і було подібним незалежно від стану переддіабету. У більшій частки пацієнтів у групі ліраглутиду порівняно з групою плацебо відмічено зменшення щонайменше на 5% (63,2 та 27,1%), >10% (33,1 та 10,6%) і >15% маси тіла (14,4 та 3,5% відповідно) (рис. 1).

Загалом у близько 92% пацієнтів з групи ліраглутиду та близько 65% пацієнтів з групи плацебо відмічено зменшен-

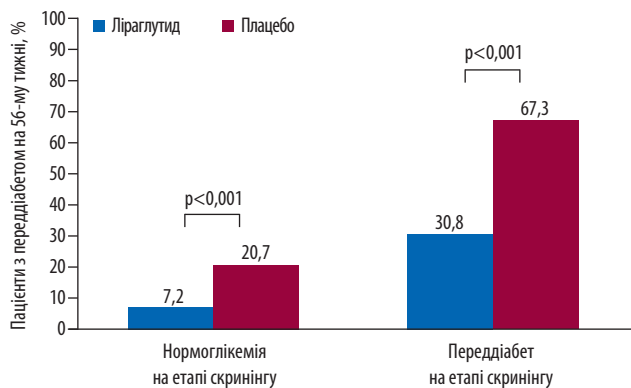
Рисунок 1 Зміни маси тіла у пацієнтів, %



Таблиця 2 Зміни первинних кінцевих точок і кардіометаболічних факторів ризику між вихідним рівнем та 56-м тижнем дослідження

Кінцева точка	Ліраглутид (n=2437)	Плацебо (n=1225)	Різниця при лікуванні ліраглутидом та плацебо (95% довірчий інтервал)	p
<b>Первинні кінцеві точки</b>				
<b>Зміни маси тіла:</b>				
• у відсотках	-8,0±6,7	-2,6±5,7	-5,4 (-5,8...-5,0)	<0,001
• у кілограмах	-8,4±7,3	-2,8±6,5	-5,6 (-6,0...-5,1)	<0,001
Зменшення ≥5% маси тіла, %	63,2	27,1	4,8 (4,1-5,6)	<0,001
Зменшення >10% маси тіла, %	33,1	10,6	4,3 (3,5-5,3)	<0,001
<b>Кінцеві точки, пов'язані зі зменшенням маси тіла:</b>				
• індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	-3,0±2,6	-1,0±2,3	-2,0 (-2,2...-1,9)	<0,001
• окружність талії, см	-8,2±7,3	-3,9±6,6	-4,2 (-4,7...-3,7)	<0,001
<b>Показники глікемічного контролю:</b>				
• глікозильований гемоглобін, %	-0,30±0,28	-0,06±0,30	-0,23 (-0,25...-0,21)	<0,001
• глюкоза натще, мг/дл	-7,1±10,8	0,1±10,4	-6,9 (-7,5...-6,3)	<0,001
• інсулін натще, %	-12,6	-4,4	-8 (-12...-5)	<0,001
• С-пептид натще, %	-8,9	-7,9	-1 (-3...-2)	0,51
<b>Показники життєдіяльності:</b>				
• систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	-4,2±12,2	-1,5±12,4	-2,8 (-3,56...-2,09)	<0,001
• діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	-2,6±8,7	-1,9±8,7	-0,9 (-1,41...-0,37)	<0,001
• пульс, уд./хв	2,5±9,8	0,1±9,5	2,4 (1,9-3,0)	<0,001
<b>Ліпідний профіль натще:</b>				
• холестерин, %:				
- загальний	-3,1	-1,0	-2,3 (-3,3...-1,3)	<0,001
- ліпопротеїди низької щільності	-3,0	-1,0	-2,4 (-4,0...-0,9)	0,002
- ліпопротеїди високої щільності	2,3	0,7	1,9 (0,7-3,0)	0,001
- ліпопротеїди дуже низької щільності	-13,1	-5,5	-9,1 (-11,4...-6,8)	<0,001
- ліпопротеїди невисокої щільності	-5,1	-1,8	-3,9 (-5,2...-2,5)	<0,001
• тригліцериди	-13,3	-5,5	-9,3 (-11,5...-7,0)	<0,001
• вільні жирні кислоти	1,7	3,5	-4,2 (-7,3...-0,9)	0,01

**Рисунок 2** Статус переддіабету через 56 тиж у пацієнтів, які мали нормоглікемію, та у тих, у кого був переддіабет під час скринінгу



ня маси тіла. У групі ліраглутиду також зафіксовано більше зменшення середньої окружності талії та ІМТ, ніж у групі плацебо (див. [табл. 2](#)). Так, початкове значення окружності талії становило 115,0 см для пацієнтів, які застосовували ліраглутид, та 114,5 см для пацієнтів, які застосовували плацебо; на 56-му тижні виявлено зменшення окружності талії на 8,2 та 3,9 см у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (розрахункова різниця при лікуванні  $-4,2$ ; 95% довірчий інтервал  $-4,7 \dots -3,7$ ;  $p < 0,001$ ). Кілька аналізів чутливості підтвердили перевагу ліраглутиду над плацебо щодо первинних кінцевих точок. Ліраглутид виявився менш ефективним у пацієнтів із середнім ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>, ніж у пацієнтів із нижчим ІМТ.

#### Глікемічний контроль

У групі ліраглутиду відмічали більше зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, глюкози та інсуліну натще, ніж у групі плацебо (див. [табл. 2](#)). Ліраглутид також був пов'язаний зі зниженням рівня глюкози в плазмі крові та вищими рівнями інсуліну та С-пептиду порівняно з плацебо під час перорального тесту на толерантність до глюкози. Вплив ліраглутиду на рівні глікозильованого гемоглобіну, глюкози натще та рівень глюкози під час перорального тесту на толерантність до глюкози був більшим у пацієнтів із переддіабетом, ніж без нього ( $p < 0,001$ ). Вимірювання інсулінорезистентності та функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози також продемонструвало покращення при застосуванні ліраглутиду порівняно з плацебо.

Поширеність переддіабету була значно нижчою в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо на 56-му тижні ([рис. 2](#)), що відображає покращення глікемічного контролю за допомогою ліраглутиду. ЦД 2-го типу розвинувся у більшій кількості пацієнтів у групі плацебо порівняно з групою ліраглутиду протягом курсу лікування.

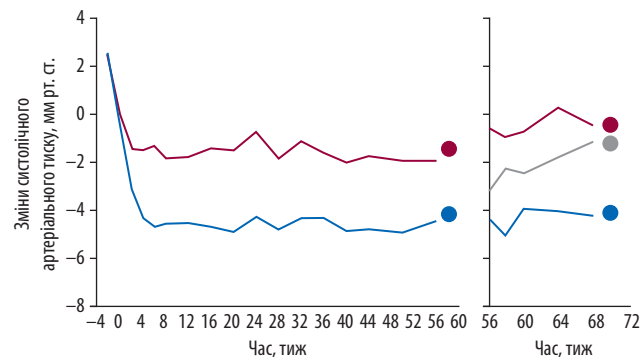
#### Кардіометаболічні показники

Систолічний і діастолічний артеріальний тиск знизився більше в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо, до 56-го тижня (див. [табл. 2](#) та [рис. 3](#)). Так, початкове значення систолічного артеріального тиску становило 123,0 та 123,2 мм рт. ст. у групі ліраглутиду та плацебо відповідно; на 56-му тижні відмічено зниження систолічного артеріального тиску в середньому на 4,2 та 1,5 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (розрахункова різниця при лікуванні  $-2,8$ ; 95% довірчий інтервал  $-3,56 \dots -2,09$ ;  $p < 0,001$ ). Початкове значення діастолічного артеріального тиску становило 78,7 та 78,9 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно; на 56-му тижні виявлено зниження діастолічного артеріального тиску на 2,6 та 1,9 мм рт. ст. у пацієнтів, які застосовували ліраглутид та плацебо відповідно (розрахункова різниця при лікуванні  $-0,9$ ; 95% довірчий інтервал  $-1,41 \dots -0,37$ ;  $p < 0,01$ ).

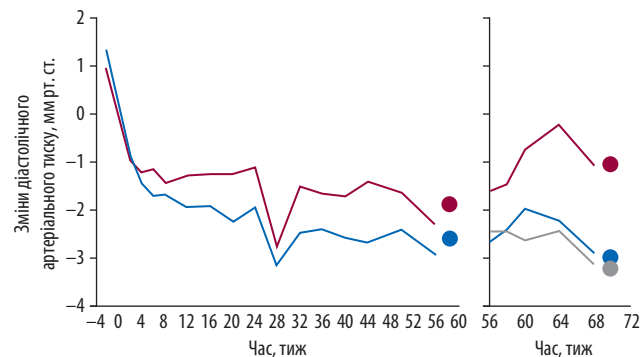
Усі показники рівнів ліпідів натще, а також високочутливо-го С-реактивного білка, інгібітора активатора плазміногену-1 та

**Рисунок 3** Зміни артеріального тиску та пульсу протягом дослідження

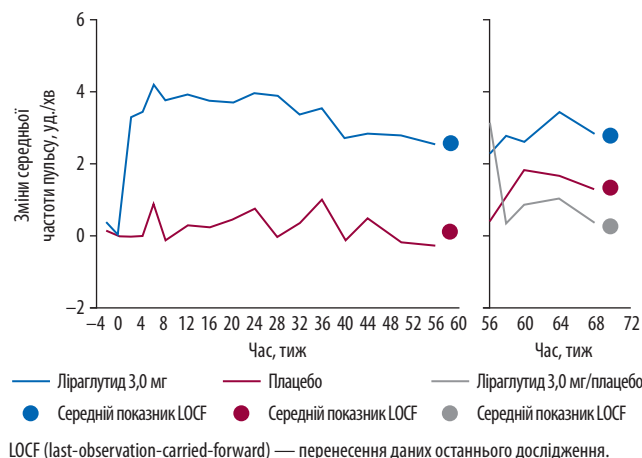
А. Середній систолічний артеріальний тиск на вихідному рівні: 123 мм рт. ст.



Б. Середній діастолічний артеріальний тиск на вихідному рівні: 79 мм рт. ст.



В. Середня частота пульсу на вихідному рівні: 71 уд./хв



адипонектину продемонстрували більше покращення в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо.

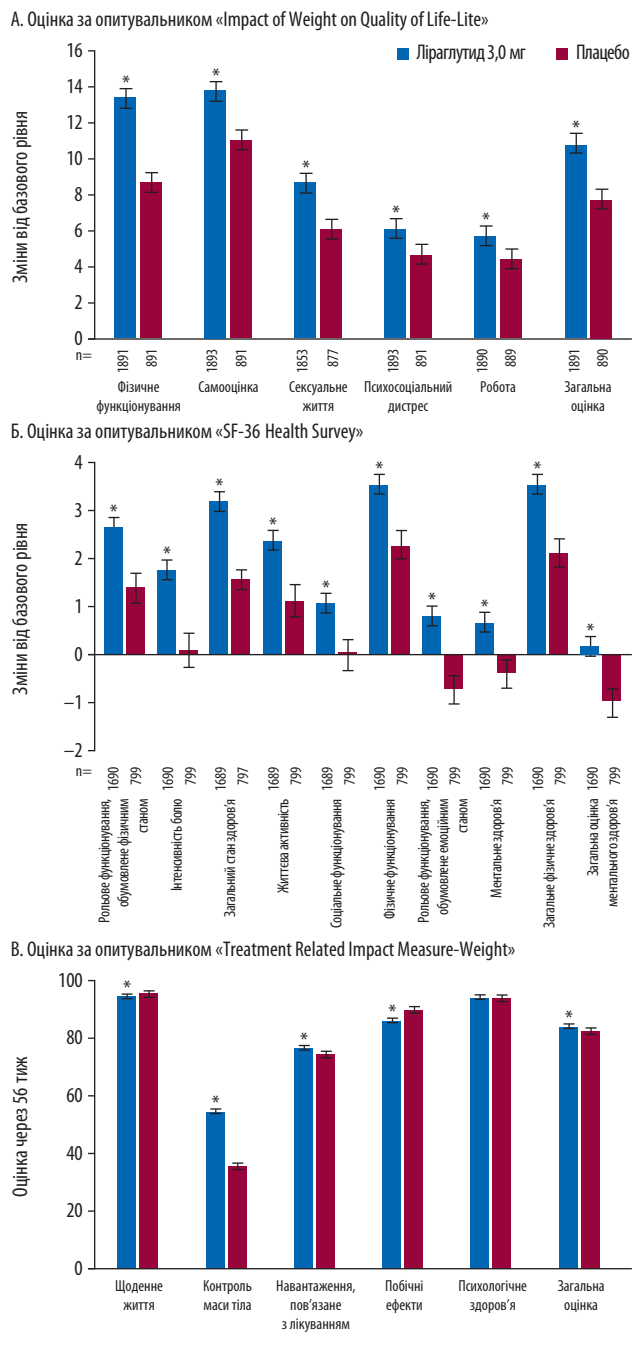
#### Пов'язана зі здоров'ям якість життя

Лікування ліраглутидом було пов'язано з вищими балами загального фізичного та психічного здоров'я за опитувальником «SF-36 Health Survey», вищим загальним балом (що вказує на кращу якість життя) за опитувальником «Impact of Weight on Quality of Life-Lite» та більш сприятливими, ніж в групі плацебо, оцінками окремих доменів за обома опитувальниками ([рис. 4](#)). Загальна оцінка, а також оцінки контролю маси тіла та навантаження, пов'язаного з лікуванням, за опитувальником «Treatment Related Impact Measure-Weight» також були вищими в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо, хоча у групі ліраглутиду відмічено нижчий бал щодо побічних ефектів.

#### Побічні ефекти та небажані явища

Найбільш поширені побічні ефекти у групі ліраглутиду виявлено з боку шлунково-кишкового тракту,  $\geq 94\%$  з них були легкого або середнього ступеня тяжкості. Шлунково-кишкові розлади також були найпоширенішою причиною відмови пацієнтів від лікування: 159 (6,4%) пацієнтів у групі ліраглутиду та 9 (0,7%) — у групі плацебо. Нудота та блювання виникали



**Рисунок 4** Вплив ліраглутиду 3,0 мг підшкірно на якість життя пацієнтів (підвищення=покращення)\* $p < 0,05$ .

переважно протягом перших 4–8 тиж після початку лікування ліраглутидом. Частота серйозних побічних явищ була вищою в групі ліраглутиду порівняно з групою плацебо. Три пацієнти померли: 1 — у групі ліраглутиду (внаслідок кардіомегалії та гіпертонічної хвороби серця) та 2 — у групі плацебо (по одному випадку смерті від фіброзу легень та кардіореспіраторної зупинки).

Події, пов'язані з жовчним міхуром, відмічали частіше в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо (61 (2,5%) та 12 (1,0%) пацієнтів; 3,1 та 1,4 події на 100 пацієнто-років відповідно), включаючи більшу кількість випадків жовчнокам'яної хвороби та холециститу у групі ліраглутиду. Більшість пацієнтів, які повідомляли про жовчнокам'яну хворобу або холецистит, перенесли планову холецистектомію (40 з 51 пацієнта (78%) у групі ліраглутиду та 6 з 8 пацієнтів (75%) у групі плацебо), більшість одужали та продовжили призначений курс лікування або лікування було відновлено після операції (43 (84%) та 6 (75%) пацієнтів відповідно). Зменшення маси тіла серед пацієнтів із побічними явища-

ми, пов'язаними з жовчним міхуром, було більшим, ніж середнє зменшення маси тіла в загальній популяції.

Показники таких побічних явищ, як панкреатит та новоутворення, розраховували з точки зору 100 пацієнто-років, що охоплюють період від початку лікування до останнього контакту з пацієнтом (включаючи події, що відбулися під час 2-го рандомізованого періоду після закінчення 56-тижневого основного дослідження, та періоду, який настав через  $\geq 15$  днів після останнього дня прийому досліджуваного препарату). Загалом підтверджено 11 випадків панкреатиту: у 10 (0,4%) пацієнтів у групі ліраглутиду (0,4 події на 100 пацієнто-років), з яких у 9 випадках вони були легкої тяжкості, та у 1 (<0,1%) пацієнта групи плацебо (<0,1 події на 100 пацієнто-років).

У 6 пацієнтів (5 з яких — у групі ліраглутиду) виявлено панкреатит, пов'язаний з жовчнокам'яною хворобою, на що вказували наявність каменів у жовчному міхурі при візуалізації, рівень аланінамінотрансферази, який в  $\geq 3$  рази перевищував верхню межу норми, або і те, й інше.

У групі ліраглутиду відмічено підвищення середньої активності ліпази та амілази від вихідного рівня до 56-го тижня (12,0 і 3,7 Од/л відповідно), але у кількох пацієнтів рівень ліпази в  $\geq 3$  рази перевищував верхню межу норми (62 (2,5%) пацієнти у групі ліраглутиду та 13 (1,1%) — у групі плацебо) або рівень амілази у  $\geq 3$  рази перевищував верхню межу норми (5 (0,2%) пацієнтів у групі ліраглутиду та 1 (<0,1%) — у групі плацебо) у будь-який час протягом дослідження.

До кінця дослідження середній пульс у стані спокою збільшувався у групі ліраглутиду (див. табл. 2). Попередньо визначені серцево-судинні події виникли у 217 (8,7%) та 123 (9,9%) пацієнтів у групі ліраглутиду та плацебо; 11,9 та 14,2 події на 100 пацієнто-років відповідно). Показники серцевої аритмії були подібними в двох досліджуваних групах, хоча частота тахікардії була вищою в групі ліраглутиду, ніж у групі плацебо (0,6 та 0,1 події на 100 пацієнто-років відповідно); всі події, крім однієї у групі ліраглутиду, були несерйозними. 2 нефатальних інфаркти міокарда та 1 смерть від серцево-судинних причин відмічені в групі ліраглутиду порівняно з 1 нефатальним інфарктом міокарда, 1 нефатальним інсультом та 1 смертю від серцево-судинних причин у групі плацебо.

Частота виявлених та підтверджених новоутворень була однаковою в групі ліраглутиду та плацебо (1,9 та 2,4 події на 100 пацієнто-років відповідно). Чисельний дисбаланс виявлено у частоті злоякісних та передзлоякісних новоутворень молочної залози: 10 подій у 9 жінок з групи ліраглутиду та 3 події у 3 жінок з групи плацебо. У більшості жінок із цими подіями відмічено зменшення маси тіла більше середнього показника.

Випадків медулярної карциноми щитоподібної залози або гіперплазії С-клітин не виявлено. Лікування ліраглутидом не підвищувало концентрацію кальцитоніну в сироватці крові.

Не зафіксовано клінічно значущих відмінностей між групами щодо оцінок психічного здоров'я, включаючи побічні явища, пов'язані з психічними розладами та оцінками депресії або суїцидальної поведінки на основі анкет.

Про спонтанну гіпоглікемію повідомляли 32 (1,3%) пацієнти групи ліраглутиду та 13 (1,0%) — плацебо; жодні події не були серйозними і не потребували сторонньої допомоги.

Жодних побічних ефектів щодо параметрів безпеки або випадків передання у зв'язку з припиненням лікування не відмічено.

## Обговорення

Ліраглутид у дозі 3,0 мг 1 раз на добу при застосуванні як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та підвищеною фізичної активності пов'язаний зі збільшенням втрати маси тіла у дорослих із надмірною масою тіла та ожирінням без ЦД, що підтверджує результати попередніх досліджень [10, 11]. Показано, що ліраглутид перевершує плацебо за всіма трьома первинними кінцевими точками. Ефект лікування був подібним у пацієнтів із переддіабетом та без переддіабету та в усіх базових категоріях ІМТ. Середня зміна маси тіла при застосуванні ліра-

глутиду становила  $-8,0 \pm 6,7\%$  ( $-8,4 \pm 7,3$  кг) і загалом зберігалася протягом 56-тижневого періоду основного дослідження, доки пацієнти продовжували лікування.

Лікування ліраглутидом пов'язано зі **зниженням кардіо-метаболічних факторів ризику, включаючи окружність талії, артеріальний тиск та маркери запалення**. Також виявлено незначне покращення рівня ліпідів натще, хоча клінічне значення цього невідоме. Крім того, у пацієнтів у групі ліраглутиду відмічено **більше зниження показників глікемії натще та після прийому їжі та більше покращення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози та чутливості до інсуліну**, ніж у групі плацебо. Поєднання зменшення маси тіла та покращення глікемічного контролю, ймовірно, сприяло спостережуваному зменшенню поширеності **переддіабету та відстроченню появи ЦД 2-го типу**. При застосуванні ліраглутиду зафіксовано покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, зокрема фізичного функціонування, порівняно з плацебо.

Профіль безпеки ліраглутиду відповідав результатам попередніх звітів [9–11, 19, 20]. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту є частими і переважно транзиторними побічними ефектами лікування. Події, пов'язані з жовчним міхуром, були більш поширеними при застосуванні ліраглутиду, ніж плацебо; у пацієнтів з такими подіями відмічали зменшення маси тіла вище середнього, що узгоджується з відомим ризиком утворення каменів у жовчному міхурі, пов'язаним зі зменшенням маси тіла. У цьому можуть бути задіяні й інші механізми. У поточному дослідженні половина випадків панкреатиту в групі ліраглутиду була пов'язана з каменями в жовчному міхурі, і підвищення рівня панкреатичних ферментів не було прогнозованим. Відсутність впливу лікування на концентрацію кальцитоніну та відсутність С-клітинної гіперплазії або явищ медулярної карциноми щитоподібної залози узгоджуються з даними попередніх спостережень про те, що вплив ліраглутиду не пов'язаний з медулярним раком щитоподібної залози [21]. Причина кількісного дисбалансу в новоутвореннях молочної залози, яку виявлено у даному дослідженні, незрозуміла; невідомо, чи було це пов'язане зі значним зменшенням маси тіла.

Клінічне значення збільшення пульсу у стані спокою при застосуванні ліраглутиду невідоме, але, ймовірно, це пов'язано з класом препарату [22]. Наявність рецепторів ГПП-1 на синоатріальному вузлі свідчить про прямий хронотропний ефект [23]. У групі ліраглутиду не відмічено збільшення кількості серйозних серцево-судинних подій, при цьому виявлено **сприятливий вплив щодо артеріального тиску та інших кардіометаболічних показників**.

Дослідження мало деякі обмеження, пов'язані із застосуваннями методами статистичного аналізу, але сильні сторони включали великий розмір вибірки, незалежний сліпий підхід щодо аналізу конкретних небажаних явищ, низьку швидкість зменшення маси тіла порівняно з іншими дослідженнями щодо зменшення маси тіла [24–26] та зміни способу життя, що сприяє втраті маси тіла.

## Висновок

Результати представленої дослідження підтверджують, що застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг підшкірно 1 раз на добу як доповнення до дієти та фізичних вправ пов'язане з клінічно значущим зменшенням маси тіла у пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням, з одночасним зниженням глікемічних показників та численних кардіометаболічних факторів ризику, а також покращенням якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.



## Список використаної літератури

- Eckel R.H., Kahn S.E., Ferrannini E. et al. (2011) Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96: 1654–1663.
- Selvin E., Parrinello C.M., Sacks D.B., Coresh J. (2014) Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010. *Ann. Intern. Med.*, 160: 517–525.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 346: 393–403.
- Mertens I.L., Van Gaal L.F. (2000) Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes. Res.*, 8: 270–278.
- Li G., Zhang P., Wang J. et al. (2014) Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2: 474–480.
- Warkentin L.M., Das D., Majumdar S.R. et al. (2014) The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes. Rev.*, 15: 169–182.
- Jensen M.D., Ryan D.H., Donato K.A. et al. (2014) Executive summary: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*, 22 Suppl. 2: S5–S39.
- Dombrowski S.U., Knittle K., Avenell A. et al. (2014) Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 348: g2646–g2646.
- Blonde L., Russell-Jones D. (2009) The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies. *Diabetes Obes. Metab.*, 11: Suppl 3: 26–34.
- Astrup A., Carraro R., Finer N. et al. (2012) Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 36: 843–854.
- Wadden T.A., Hollander P., Klein S. et al. (2013) Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 37: 1443–1451.
- van Can J., Sloth B., Jensen C.B. et al. (2014) Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 38: 784–793.
- World Medical Association (2000) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 284: 3043–3045.
- [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)
- American Diabetes Association (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33 Suppl. 1: S62–S69.
- Ware J.E., Kosinski M., Dewey J.E. (2000) How to score version two of the SF-36 Health Survey. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric.
- Kolotkin R.L., Crosby R.D., Kosloski K.D., Williams G.R. (2001) Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes. Res.*, 9: 102–111.
- Brod M., Hammer M., Kragh N. (2010) Development and validation of the Treatment Related Impact Measure of weight (TRIM-Weight). *Health Qual. Life Outcomes*, 8: 19.
- Astrup A., Rössner S., Van Gaal L. et al. (2009) Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 374: 1606–1616.
- Lean M.E., Carraro R., Finer N. et al. (2014) Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 38: 689–697.
- Bjerre Knudsen L., Madsen L.W., Andersen S. et al. (2010) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*, 151: 1473–1486.
- Robinson L.E., Holt T.A., Rees K. et al. (2013) Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 3: e001986–e001986.
- Pyke C., Heller R.S., Kirk R.K. et al. (2014) GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*, 155: 1280–1290.
- Gadde K.M., Allison D.B., Ryan D.H. et al. (2011) Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377: 1341–1352.
- Smith S.R., Weissman N.J., Anderson C.M. et al. (2010) Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N. Engl. J. Med.*, 363: 245–256.
- Fabricatore A.N., Wadden T.A., Moore R.H. et al. (2009) Attrition from randomized controlled trials of pharmacological weight loss agents: a systematic review and analysis. *Obes. Rev.*, 10: 333–341.



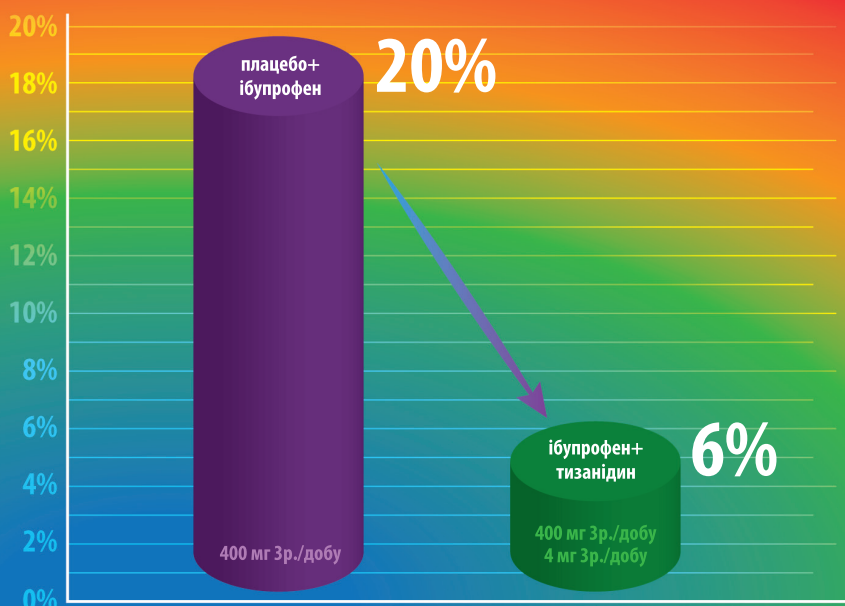


**Термідол (ібупрофен) застосовується для симптоматичного лікування легкого та помірного болю різного походження (головний, зубний біль, болісні менструації), в тому числі при застуді та гарячці.**

**Тізалуд (тизанідин) є ефективним як при гострих болісних спазмах м'язів, так і при хронічній спастичності спинномозкового та церебрального походження.**



**Частота розвитку шлунково-кишкових побічних реакцій (%) при застосуванні плацебо/ібупрофену та ібупрофену з тизанідином у хворих з болем у спині за даними клінічного дослідження\***



\*Berry H., Hutchinson D. R. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. J Int Med Res. 1988;16(2): 83-91. doi: 10.1177/030006058801600202.

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

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: Термідол № UA/18326/01/01 та № UA/18326/01/02 від 17 вересня 2020 року; Тізалуд № UA/7594/01/01 та № UA/7594/01/02 з 25 жовтня 2017 року.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*



# Міорелаксанти центральної дії: роль і місце в лікуванні болю у спині

О.Я. Міщенко, Н.В. Бездітко

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

**Анотація.** Біль у спині — стан, який займає 1-ше місце у структурі больових синдромів і залишається однією з найбільш актуальних проблем медицини. У клінічній практиці різні патофізіологічні варіанти больових синдромів часто поєднуються, що ускладнює вибір оптимального засобу лікування. **Мета:** актуалізувати інформацію щодо ефективності та безпеки застосування міорелаксантів центральної дії (МЦД) при лікуванні болю у спині, зокрема тизанідину. **Об'єкт і методи дослідження:** аналіз релевантних джерел інформації щодо ефективності та безпеки застосування МЦД, зокрема тизанідину, при лікуванні болю у спині. **Результати.** На сьогодні високий рівень доказовості при неспецифічному больовому синдромі в ділянці спини серед лікарських препаратів мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і МЦД. Основні підходи до застосування МЦД при болю у спині, що визначені клінічними рекомендаціями: клінічні дані не підтверджують перевагу одного МЦД над іншим щодо опорно-рухового апарату; МЦД не вважаються терапією 1-ї лінії при захворюваннях опорно-рухового апарату; при гострому болю у спині в якості допоміжної терапії можуть застосовуватися МЦД; при гострому болю у спині слід застосовувати МЦД короткочасно (2 тиж). **Висновки.** Результати аналізу проведених клінічних досліджень у поєднанні з накопиченим досвідом клінічного застосування підтверджують ефективність МЦД для лікування больових спазмів, зокрема при болю у спині. Серед існуючих МЦД тизанідин є ефективним препаратом з оптимальним профілем безпеки, можливістю поєднаного застосування з НПЗП і здатністю знижувати їх гастротоксичність.

**Ключові слова:** біль у спині, центральні міорелаксанти, клінічна ефективність, безпека, тизанідин.

## Вступ

Біль у спині — стан, який займає 1-ше місце у структурі больових синдромів і залишається однією з найбільш актуальних проблем медицини. У сучасному світі біль у спині турбує не тільки осіб старшого віку. Згідно з даними останніх досліджень він відмічається у 33,9% дорослих та у 46,6% підлітків [1–4]. За даними деяких авторів, протягом життя біль у спині відчувають 85,5% людей [5]. Біль у спині — не тільки медична, але й соціально-економічна проблема. Він лідує як причина звернення за лікарською допомогою, тимчасової непрацездатності, інвалідизації, а сукупні витрати, пов'язані з цією патологією, минулого року становили 365 млрд дол. США [3].

Залежно від провідного патофізіологічного механізму розрізняють ноцицептивний, нейропатичний і психогенний біль.

Ноцицептивний біль, як правило, має гострий характер, пов'язаний з активацією больових рецепторів (ноцицепторів) у результаті травми, запалення, ішемії суглобів хребта і навколишніх тканин. Ноцицептивний біль зазвичай характеризується чіткою локалізацією, посилюється при русі і слабшає у спокої.

Нейропатичний біль виникає в результаті патологічного збудження нейронів у периферичній або центральній нервовій системі (ЦНС), що відповідають за реакцію на фізичне пошкодження організму (звичайний біль). Найчастіше він пов'язаний з ураженням нервових корінців при грижах міжхребцевих дисків, ірадіює в кінцівку, супроводжується змінами поверхневої чутливості і сухожильних рефлексів, має хронічний характер.

У разі вираженого больового синдрому, який відзначається тривало, коли при ретельному обстеженні не вдається виявити адекватної фізичної причини або соматичного захворювання, можливо говорити про психогенний біль.

Залежно від причини виникнення виділяють вертеброгенний і невертеброгенний біль у спині. Перший може бути зумовлений змінами міжхребцевих дисків, тіл хребців, міжхребцевих суглобів і зв'язкового апарату хребта, в результаті чого виникає скутість нервових корінців або спинномозкових нервів. Невертеброгенний біль пов'язаний із соматичною патологією. Для полегшення встановлення діагнозу лікарем загальної практики в даний час також виділяють неспецифічний біль у спині, що пов'язаний зі скелетно-м'язовими розладами без ознак ураження нервових корінців і специфічних пошкоджень хребта [6].

Визначення причини і патофізіологічного механізму болю у конкретного хворого є основою ефективної стратегії лікування. У клінічній практиці різні патофізіологічні варіанти больових синдромів часто поєднуються, що ускладнює вибір оптимального засобу лікування.

Мета роботи: актуалізувати інформацію щодо ефективності та безпеки застосування міорелаксантів центральної дії (МЦД) при лікуванні болю у спині, зокрема тизанідину.

## Об'єкт і методи дослідження

Аналіз релевантних джерел інформації щодо ефективності та безпеки застосування МЦД при лікуванні болю у спині, зокрема тизанідину.

## Результати та їх обговорення

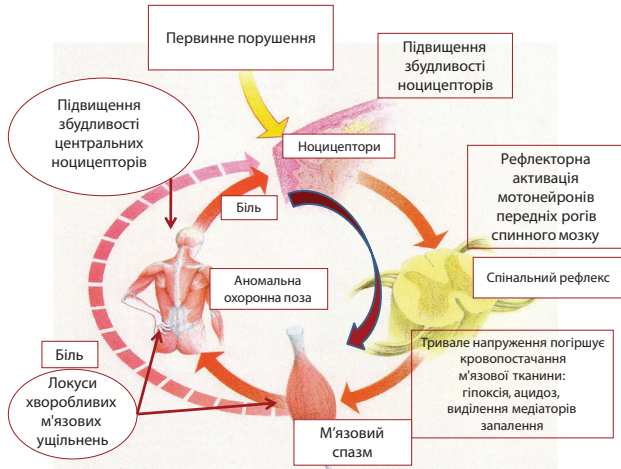
Сучасні клінічні рекомендації передбачають комплексний підхід до вирішення проблеми болю в спині, поєднання медикаментозних і немедикаментозних методів, але зовсім уникнути застосування лікарських препаратів неможливо. Прогрес фармакології та фармації надає лікарям все більш досконалі ліки, розширює їх асортимент, проте універсального лікарського засобу, який міг би допомогти всім без винятку пацієнтам з болем у спині, поки не існує. У такого «ідеального препарату» повинні бути наступні властивості:

- сильний і стійкий знеболювальний ефект;
- позитивний вплив на якість життя хворих;
- сприятливий профіль безпеки;
- доведені в добре організованих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях ефективність і безпека при застосуванні у широкого контингенту пацієнтів;
- невисока (прийнятна) вартість [6, 7].

На сьогодні високий рівень доказовості (А) при неспецифічному больовому синдромі в ділянці спини серед лікарських засобів мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і міорелаксанти [6, 7]. Болісний м'язовий спазм є важливою складовою складного причинно-наслідкового каскаду виникнення і розвитку болю в спині. На початку патологічного процесу спазм м'язової тканини виконує компенсаторно-приспосувальну роль (рис. 1). З розвитком патології спазм стає додатковим джерелом больових імпульсів і зумовлює

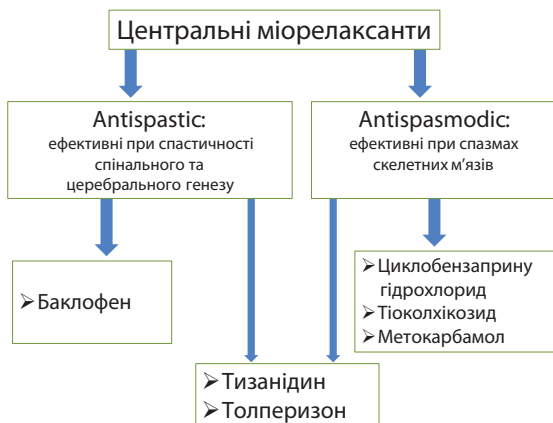
формування хибного кола «біль — м'язовий спазм — біль». З урахуванням цього факту застосування у складі фармакотерапії міорелаксантів є патогенетично обґрунтованим [14–16]. Комбінування міорелаксантів з НПЗП та анальгетиками значно підвищує ефективність лікування і дозволяє знизити дози останніх [14].

**Рисунок 1** Рефлекторне напруження м'язів — істотний фактор у посиленні хронічного болювального синдрому



Міорелаксанти — клас лікарських препаратів, які мають здатність вибірково розслабляти скелетні м'язи. Існуючі в даний час міорелаксанти поділяють на препарати периферичної та центральної дії. Міорелаксанти периферичної дії блокують нервово-м'язову передачу в місці контакту нервового волокна і мембрани скелетного м'язу. Міорелаксанти центральної дії впливають на центральні механізми регуляції тону скелетних м'язів у головному і спинному мозку, усувають спастичність і пов'язаний зі спазмом біль. Вони застосовуються при різних станах, які супроводжуються спастичністю і болючими м'язовими спазмами (рис. 2). МЦД сприяють зменшенню вираженості болю, збільшенню обсягу рухів, запобіганню утворення контрактур і в цілому — поліпшенню функціональної здатності опорно-рухового апарату [8–12, 14, 15].

**Рисунок 2** Класифікація МЦД



Систематичні огляди та метааналізи підтримують застосування МЦД для короткострокового полегшення гострого болю в спині, коли НПЗП та/або парацетамол неефективні або погано переносяться [11, 17–21].

Основні підходи до застосування МЦД при болю в спині визначені клінічними рекомендаціями:

- клінічні дані не підтверджують перевагу одного МЦД над іншим щодо опорно-рухового апарату (рівень доказовості В);
- МЦД не вважаються терапією 1-ї лінії при захворюваннях опорно-рухового апарату (рівень доказовості С);

- при гострому болю у спині в якості допоміжної терапії можуть застосовуватися МЦД (рівень доказовості В);
- при гострому болю у спині слід застосовувати МЦД короткочасно (2 тиж) (рівень доказовості С) [15, 21].

Фармакологічна характеристика основних МЦД наведена у таблиці.

Усі зазначені МЦД дещо відрізняються за механізмом дії, всі вони знижують м'язовий тонус та виявляють знеболювальний ефект. На сьогодні клінічні дані не підтверджують перевагу одного МЦД над іншим у разі застосування при захворюваннях опорно-рухового апарату [13, 22]. Практично всі препарати виявляють седативний ефект, який у певних клінічних ситуаціях (наприклад при збудженні) є корисним для пацієнта, але в інших ситуаціях розглядається як побічний ефект, оскільки протипоказаний пацієнтам, діяльність яких потребує швидкої реакції (водії та ін.). Побічними ефектами, які притаманні всім МЦД, є здатність знижувати артеріальний тиск до розвитку ортостатичної гіпотензії, що може підвищувати ризик падіння пацієнтів [23]. Циклобензаприну гідрохлорид потенціює дію антидепресантів, тому його поєднане застосування з антидепресантами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти, інгібітори MAO, або протягом 14 днів після їх відміни, трамаолом, бупропіоном, меперидином, верапамілом може зумовлювати розвиток серотонінового синдрому, що характеризується тремором, галюцинаціями, ригідністю. Препарат протипоказаний під час фази відновлення після гострого інфаркту міокарда та за наявності порушень серцевого ритму та провідності, включаючи блокади, або застійної серцевої недостатності, а також при гіпертиреозі. Циклобензаприну гідрохлорид може посилювати дію алкоголю, барбітуратів та інших препаратів, що пригнічують ЦНС, може підвищувати ризик виникнення судомних нападів у пацієнтів, які застосовують трамадол, або може блокувати антигіпертензивну дію гуанетидину й аналогічних сполук [24].

Баклофен стимулює шлункову секрецію, викликає такі побічні реакції, як сонливість, запаморочення, порушення ходи, нудота, запор, діарея, артеріальна гіпотензія, загострення симптомів хвороби Паркінсона при поєднанні з леводопою. Важливо враховувати, що НПЗП ібупрофен уповільнює виведення баклофену, тому не можна поєднувати ці препарати, оскільки можливе передозування останнього [25].

Метокарбамол викликає сонливість або запаморочення, містить натрію гідросульфід, який може спричинити реакції гіперчутливості та бронхоспазм; при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні можливий розвиток судинної екстравазації, тромбофлебіту [26].

Ймовірні побічні реакції тіоколхікозиду такі: сонливість, діарея, біль у шлунку, після внутрішньом'язової ін'єкції можливий розвиток вазовагальної неперитомності, при одночасному застосуванні з НПЗП або парацетамолом — тяжкі випадки ураження печінки (фульмінантний гепатит). Препарат протипоказаний дітям віком <16 років [27].

Серед МЦД добре зарекомендував себе перевірений препарат для лікування болісного м'язового спазму тизанідин. Механізм його дії пов'язаний зі стимуляцією пресинаптичних  $\alpha_2$ -рецепторів, що призводить до пригнічення вивільнення збуджуючих амінокислот (глутамінова кислота, аспарагінова кислота), які стимулюють рецептори до N-метил-D-аспартату. Внаслідок цього на рівні проміжних нейронів спинного мозку відбувається пригнічення синаптичної передачі збудження, що призводить до зниження збудливості  $\alpha$ - і  $\gamma$ -мотонейронів у спинному мозку і, як наслідок, зникнення м'язового спазму. Тизанідин виявляє помірний центральний анальгезивний ефект, зумовлений пригніченням функції вставних нейронів задніх рогів спинного мозку. Він не впливає на нервово-м'язову передачу, його міорелаксивний ефект не супроводжується зниженням м'язової сили. До важливих переваг цієї молекули слід віднести її гастропротекторні властивості, зумовлені впливом на  $\alpha_2$ -рецептори ЦНС і шлунка, що в кінцевому результаті призводить до зниження секреції хлороводневої кислоти у шлунку [28]. Це визначає безпеку застосування тизані-

Таблиця Порівняльна фармакологічна характеристика МЦД

Препарат	Механізм дії	Фармакологічні ефекти	Несприятливі побічні реакції
Тизанідин	Стимулює $\alpha_2$ -адренорецептори, що пригнічує вивільнення збуджуючих нейромедіаторних амінокислот (глутамату і аспартату) як у спинному, так і в головному мозку	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження м'язового тону;</li> <li>знеболювальний ефект;</li> <li>гастропротекторний ефект;</li> <li>зниження гастротоксичності НПЗП</li> </ul>	Сонливість, ризик розвитку гіпотензії і брадикардії
Толперизон	Блокує Na-канали інтернейронів, пригнічує рефлекторну активність на спінальному рівні в результаті гальмівного впливу ретикулярної формації	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження м'язового тону;</li> <li>знеболювальний ефект</li> </ul>	Головний біль, зниження артеріального тиску, нудота, блювання, алергічні реакції
Циклобензаприну гідрохлорид	Вплив на $\gamma$ - і $\alpha$ -мотонейрони і зниження рухової активності	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження м'язового тону;</li> <li>значний седативний ефект;</li> <li>потенціювання ефекту антидепресантів</li> </ul>	Головний біль, зниження артеріального тиску, нудота, блювання, запор; серотоніновий синдром (галюцинації, тремор, ригідність)
Баклофен	Агоніст рецепторів $\gamma$ -аміномасляної кислоти, пригнічує моно- і полісинаптичні спінальні рефлекси	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження м'язового тону;</li> <li>помірний знеболювальний ефект;</li> <li>стимулювання шлункової секреції;</li> <li>потенціювання дії при поєднанні з трициклічними антидепресантами</li> </ul>	Сонливість, запаморочення, порушення ходи, нудота, запор, діарея, артеріальна гіпотонія, загострення симптомів хвороби Паркінсона при поєднанні з леводопой, НПЗП ібупрофен уповільнює виведення препарату
Тіоколікозид	Виявляє селективну афінність до $\gamma$ -аміномасляної кислоти і гліцинових рецепторів	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження м'язового тону;</li> <li>електроенцефалографічні дослідження показали, що тіоколікозид та його головний метаболіт не спричиняють седативного ефекту</li> </ul>	Сонливість, діарея, біль у шлунку, після внутрішньом'язової ін'єкції можливий розвиток вазовагальної непритомності, при одночасному застосуванні з НПЗП або парацетамолом — тяжкі випадки ураження печінки (фульмінантний гепатит); протипоказаний дітям віком <16 років
Метокарбамол	Загальне пригнічення ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зниження м'язового тону;</li> <li>знеболювальний ефект;</li> <li>значний седативний ефект;</li> <li>не впливає на нейронну провідність, нервово-м'язову передачу та збудливість м'язів</li> </ul>	Сонливість або запаморочення; містить натрію гідросульфід, який може спричинити реакції гіперчутливості та бронхоспазм; при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні можливий розвиток судинної екстравазації, тромбофлебії

дину в поєднанні з НПЗП, зокрема неселективними інгібіторами ЦОГ-2, що сприяє зниженню гастротоксичності НПЗП. Результати мультицентрового плацебо-контрольованого клінічного дослідження [29] свідчать, що при поєднанні тизанідину з диклофенаком частота кишково-шлункових побічних реакцій знижується практично втричі (з 36% до 12%) порівняно з такими при застосуванні монотерапії диклофенаком (рис. 3), а знеболювальний ефект зростає. У іншому дослідженні також показано, що комбінація ацеклофенак+тизанідин була більш ефективною, ніж окремо ацеклофенак, і мала сприятливий профіль безпеки при лікуванні гострого болю в спині [30]. Також відмічено, що інша комбінація — тизанідин+ібупрофен — була більш ефективною при лікуванні помірною або сильною гострою болем в спині, ніж плацебо та ібупрофен окремо. Про сонливість повідомили 20% пацієнтів, які приймали тизанідин+ібупрофен. Усі, крім одного пацієнта, повідомили про цю подію після 1-го дня лікування без подальших подій під час лікування. Значно більше пацієнтів (20%), які отримували лікування плацебо/ібупрофеном, мали побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, ніж ті, які отримували лікування тизанідином+ібупрофеном (6%;  $p=0,002$ ) [31] (рис. 4).

Рисунок 3 Частота розвитку шлунково-кишкових побічних реакцій при застосуванні диклофенаку та диклофенаку з тизанідином у хворих з болем у спині, за даними мультицентрового плацебо-контрольованого клінічного дослідження [29]

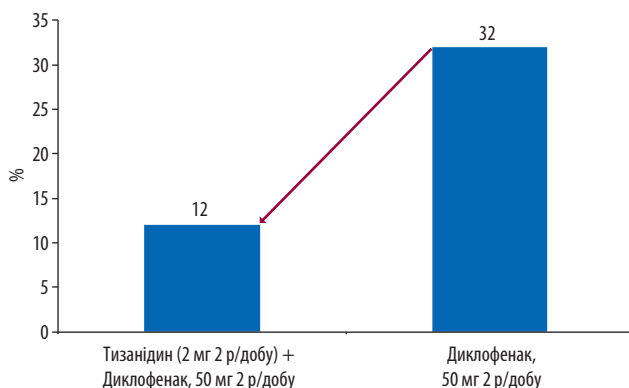
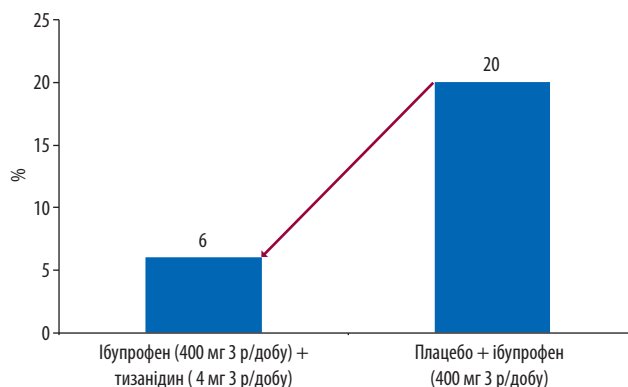


Рисунок 4 Частота розвитку шлунково-кишкових побічних реакцій при застосуванні плацебо/ібупрофену та ібупрофену з тизанідином у хворих з болем у спині, за даними клінічного дослідження [31]



Усі вищезазначені унікальні властивості тизанідину дають можливість в одній лікарській формі отримати потужний засіб впливу на численні ланки складного патологічного процесу, яким є хворобливий м'язовий спазм. Численні дослідження довели ефективність і безпеку тизанідину при лікуванні не тільки вертеброгенної патології, а й інших захворювань, що супроводжуються болючим м'язовим спазмом, таких як розсіяний склероз, інсульт, різні травми, головний біль та ін. [12, 13].

На українському фармацевтичному ринку представлений тизанідин вітчизняного виробництва — препарат Тізалуд виробництва Київського вітамінного заводу. Тізалуд має більше ніж 10-річний досвід клінічного застосування, і за цей час зарекомендував себе як ефективний і безпечний препарат при лікуванні спастичних станів та м'язових спазмів. Так, у дослідженні професора Л.А. Дзяк та співавторів [32] Тізалуд (таблетки в дозі 2 і 4 мг, по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 10 днів) призначали пацієнтам віком 18–65 років з вертеброгенною поперековою патологією (люмбалгія, люмбоішіалгія, радикулопатія) з помірним і вираженим больовим м'язово-тонічним синдромом. Усі пацієнти отримували стандартну комбіновану терапію відповідно до існуючих протоколів лікування із застосуванням анальгети-



ків, НПЗП, фізіотерапевтичного лікування, прийомів мануальної терапії. Оцінку ефективності проведеної терапії проводили з використанням опитувальника болю Макгілла (McGill Pain Questionnaire, 1987), що дозволило оцінити динаміку суб'єктивного сприйняття больового синдрому пацієнтом, сенсорний та афективний компоненти болю. Для об'єктивізації клінічної динаміки використовували також шкалу «П'ятибальна оцінка вертебро-неврологічної симптоматики». Отримані в дослідженні результати продемонстрували виражений позитивний вплив препарату Тізалуд (тизанідин) на зменшення вираженості болю і патологічного м'язового спазму, що полягало у збільшенні рухливості в ураженому відділі хребта, зниженні ступеня порушення постави. Ефект препарату був дозозалежним. Важливим моментом була швидкість настання міорелаксивного ефекту препарату — у 65–70% осіб у перші 5 днів терапії. У процесі лікування не відзначено побічних реакцій, пов'язаних з прийомом препарату Тізалуд (тизанідин).

Л.Ф. Климович та співавтори (2009) вивчали терапевтичні можливості препарату Тізалуд у пацієнтів із розсіяним склерозом. Дослідження показало, що Тізалуд чинить позитивний вплив на показники рухової активності хворих на розсіяний склероз та їх адаптацію при оцінці за стандартними міжнародними шкалами FS, EDSS, SCRIPPS. Авторами також відзначені фармакоеконімічні переваги застосування Тізалуда у цієї категорії пацієнтів [33].

Н.Л. Боженко (2012) проведено вивчення впливу та безпеки застосування препарату Тізалуд у комплексі лікування міофасціальної больової дисфункції у пацієнтів із вертеброгенною патологією [34]. Результати дослідження дозволили встановити, що Тізалуд — ефективний препарат у комплексній терапії вертеброгенного міофасціального синдрому, який підвищує терапевтичну ефективність схем лікування дорсалгій. Застосування Тізалуду дозволяє скоротити відновний період та запобігти розвитку небажаних побічних явищ внаслідок впливу НПЗП завдяки його гастропротекторному ефекту.

Ефективність Тізалуду пролонгується та стабілізується при застосуванні засобів протизапальної, протинабрякової, судинної терапії та вітамінів. Загалом визначені тенденції в клінічній ефективності Тізалуду дозволяють рекомендувати цей препарат у складі комплексної терапії вертеброгенного міофасціального синдрому.

## Висновок

Результати проведених клінічних досліджень у поєднанні з накопиченим досвідом клінічного застосування підтверджують ефективність МЦД у лікуванні при больових спазмах. Серед існуючих міорелаксантів тизанідин є препаратом з оптимальним профілем безпеки і можливістю поєднаного застосування з НПЗП і здатністю знижувати їх гастротоксичність. Наявність на фармацевтичному ринку України вітчизняного препарату тизанідину (Тізалуд) розширює можливості боротьби з болем і спастичними синдромами у широкого контингенту пацієнтів.



## Список використаної літератури

- Bento T.P.F., Cornelio G.P., Perrucini P.O. et al. (2020) Low back pain in adolescents and association with sociodemographic factors, electronic devices, physical activity and mental health. *J. Pediatr. (Rio J)*, 96(6): 717–724. DOI: 10.1016/j.jped.2019.07.008.
- Casiano V.E., Dydyk A.M., Varacallo M. (2021) Back Pain. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, PMID: 30844200.
- Lo J., Chan L., Flynn S.A. (2021) Systematic Review of the Incidence, Prevalence, Costs, and Activity and Work Limitations of Amputation, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Back Pain, Multiple Sclerosis, Spinal Cord Injury, Stroke, and Traumatic Brain Injury in the United States: A 2019 Update. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 102(1): 115–131. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.04.001.
- Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* (2011) Washington (DC): National Academies Press.
- Schmidt C., Raspe H., Pfingsten M. et al. (2007) Back pain in the German adult population. *Spine*, 37(18): 2005–2011.
- Подчуфарова Е.В. (2012) Боль в спине: механизмы развития и лечение. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 3: 47–54.
- Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (2010) *Anesthesiology*, 112(4): 810–833.
- Chou R., Deyo R., Friedly J. et al. (2017) Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann. Intern. Med.*, 166(7): 480–492. DOI: 10.7326/M16-2458.
- Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A. et al. (2016) Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pain*, 21(2): 228–237. DOI: 10.1002/ejp.907.
- Cashin A.G., Folly T., Bagg M. K. et al. (2021) Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 374: n1446. DOI: 10.1136/bmj.n1446.
- Amaechi O., Huffman M.M., Featherstone K. (2021) Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *Am Fam Physician*. 2021 Jul 1; 104(1): 63–72. PMID: 34264611.
- See S., Ginzburg R. (2008) Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am. Fam. Physician*, 78(3): 365–370. PMID: 18711953.
- Chou R., Peterson K., Helfand M. (2004) Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J. Pain Symptom. Manage*, 28(2): 140–175. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002. PMID: 15276195.
- Zygmunt M., Sapa J. (2015) Muscle relaxants — the current position in the treatment of spasticity in orthopedics. *Ortop. Traumatol. Rehabil.*, 17(4): 423–430. DOI: 10.5604/15093492.1173500. PMID: 26468180.
- Schreijenberg M., Koes B.W., Lin C.C. (2019) Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care — is there a need to change? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 12(2): 145–157. DOI: 10.1080/17512433.2019.1565992. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30618319.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. (2010) Боль в спине. ГОЭТАР-Медиа, Москва, 368 с.
- Heinzle O., Montiel-Roch I. (2012) Traitement médicamenteux de la spasticité dans la sclérose en plaques [Pharmacological treatment of spasticity in multiple sclerosis]. *Rev. Neurol. (Paris)*, 168 Suppl. 3: S62–S68. doi: 10.1016/S0035-3787(12)70049-8. PMID: 22721367.
- Peck J., Urits I., Crane J. et al. (2020) Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. *Psychopharmacol. Bull.*, 50(4 Suppl. 1): 142–162. PMID: 33633423; PMID: PMC7901132.
- Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A. et al. (2017) Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pain*, 21(2): 228–237.
- Cashin A.G., Folly T., Bagg M.K. et al. (2021) Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Jul 7; 374: n1446.
- Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. (2008) Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann. Intern. Med.*, 148(3): 247–248.
- Chou R., Kim P. (2005) Drug Class Review on Skeletal Muscle Relaxants. <http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/methods.cfm>
- compendium.com.ua/dec/272742/
- compendium.com.ua/dec/265520/
- compendium.com.ua/dec/260727/
- compendium.com.ua/dec/351869/
- compendium.com.ua/dec/265593/
- compendium.com.ua/dec/272742/
- Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms (1998) *Current Therapeutic Research*, 59(1): 13–22.
- Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S. et al. (2009) Aceclofenac–tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur. Spine J.*, 18(12): 1836–1842.
- Berry H., Hutchinson D.R. (1988) Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J. Int. Med. Res.*, 16(2): 83–91. DOI: 10.1177/030006058801600202.
- Дзяк Л.А., Сук В.М., Цуркаленко А.С. (2009) Лечение мышечного спазма с использованием препарата Тизалуд. *Здоров'я України*, 62–63.
- Климович Л.Ф., Федотова І.Ф. (2009) Тізалуд в комплексному лікуванні хворих на розсіяний склероз. *Укр. вісн. психоневрол.*, 17(59): 84–87.
- Боженко Н.Л. (2012) Тізалуд в лікуванні міофасціальної больової дисфункції. Острые и неотложные состояния в практике врача, 1: 21–24.

## Central muscle relaxants: role and place in the treatment of back pain

O.Ya. Mishchenko, N.V. Bezditko

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** Back pain is a condition that ranks first in the structure of pain syndromes and remains one of the most actual problems in medicine. In clinical practice, different pathophysiological variants of pain syndromes are often combined, which complicates the choice of optimal treatment. **Objective:** to update information on the effectiveness and safety of central muscle relaxants (CMR) in the treatment of back pain, including tizanidine. **Object and methods of research:** analysis of relevant sources of information on the effectiveness and safety of CMR, including tizanidine, in the treatment of back pain. **Results.** To date, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and

CMR have a high level of evidence for non-specific back pain among drugs. The main approaches to the use of CMR for back pain, as determined by clinical guidelines: clinical data do not confirm the superiority of one CMR over another in musculoskeletal system diseases; CMR are not considered first-line therapy in musculoskeletal diseases; in acute back pain as an adjunct therapy can be used CMR; in acute back pain, CMR should be used for a short time (2 weeks). **Conclusions.** The results of the analysis of clinical trials in combination with the accumulated experience of clinical use confirm the effectiveness of CMR for the treatment of painful spasms, in particular for back pain. Among the existing CMR, tizanidine is an effective drug with an optimal safety profile, with the possibility of combined use with NSAIDs and the ability to reduce their gastrotoxicity.

**Key words:** back pain, central muscle relaxants, clinical efficacy, safety, tizanidine.

### Відомості про авторів:

Міщенко Оксана Яківна — доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна. [www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=57204440606](https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=57204440606).

Бездітко Наталія Володимирівна — доктор медичних наук, професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна. [www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=6508203092](https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=6508203092).

### Адреса для кореспонденції:

Міщенко Оксана Яківна  
61001, Харків, пл. Захисників України, 17  
E-mail: mishchoksana@gmail.com

### Information about the authors:

Mishchenko Oksana Ya. — Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, head of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=6508203092>.

Bezditko Natalia V. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. <https://www.scopus.com/authorid/detail.uri?authorid=6508203092>.

### Address for correspondence:

Oksana Mishchenko  
61001, Kharkiv, Zakhysnykiv Ukrainy sq., 17  
E-mail: mishchoksana@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 14.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 15.12.2021

# Аналіз доказовості результатів дослідження застосування препарату Амізон® Макс у лікуванні COVID-19 порівняно з плацебо

П.М. Бабіч

Державний експертний центр МОЗ України, Київ, Україна



**Анотація.** Аналіз доказовості дослідження «Багатоцентрове, подвійне-сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки препарату Амізон® Макс, капсули 0,5 г, виробництва АТ «Фармак», в комбінації з базовою терапією, у пацієнтів із захворюванням COVID-19, яке викликане вірусом SARS-CoV-2, середнього ступеня тяжкості» свідчить, що воно заплановане і проведене відповідно до принципів доказової медицини і має найвищий рівень доказовості, так як згідно з рейтинговою системою оцінки доказовості клінічних досліджень його можна віднести до класу I (A), а саме подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження. Параметри дослідження свідчать, що воно має високий ступінь репрезентативності, і його результати можна узагальнити на цільову генеральну сукупність. Дослідження відповідає принципам належної клінічної практики (Good Clinical Practice — GCP), що засвідчив проведений міжнародний аудит. У дослідженні брали участь 592 пацієнти з різних регіонів України (14 клінічних центрів). Доведено переважачу ефективність препарату Амізон® Макс при лікуванні COVID-19 порівняно з плацебо, а саме терапія із застосуванням Амізон® Макс достовірно ( $p=0,00945$ ; одностороннє) пришвидшує настання покращення стану хворих

на COVID-19 на 2 бали за модифікованою шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо оцінки тяжкості стану пацієнта порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Крім того, застосування Амізон® Макс пришвидшує процес видужування пацієнтів, особливо при ранньому (відразу при появі перших симптомів) застосуванні, запобігає погіршенню стану пацієнта і, відповідно, настанню летального результату, пришвидшує зменшення вираженості кашлю, має більш виражену ефективність у пацієнтів віком >50 років.

**Ключові слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, Амізон® Макс.

## Вступ

Часом розмова з практикуючими лікарями призводить до несподіваних висновків — вони упереджено сприймають результати клінічних досліджень і не аналізують їх з точки зору принципів доказової медицини. Це зумовлює їх скептичне ставлення до ефективності певних препаратів і, відповідно, хворі не можуть отримати належної фармацевтичної допомоги у тих випадках, коли вона їм могла би допомогти. Тому дуже важливо аналізувати результати клінічних досліджень з погляду принципів доказової медицини і, відповідно, доносити результати цього аналізу до практикуючих лікарів.

У цій статті розглядається дослідження ефективності препарату Амізон® Макс при лікуванні COVID-19.

## Об'єкт і методи дослідження

Для доведення ефективності препарату Амізон® Макс при лікуванні COVID-19 проведене випробування з назвою «Багатоцентрове, подвійне-сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки препарату Амізон® Макс, капсули 0,5 г, виробництва АТ «Фармак», в комбінації з базовою терапією, у пацієнтів із захворюванням COVID-19, яке викликане вірусом SARS-CoV-2, середнього ступеня тяжкості».

Дослідження заплановано і проведено у відповідності з принципами доказової медицини і має найвищий рівень доказовості, так як згідно з рейтинговою системою оцінки доказовості клінічних досліджень його можна віднести до класу I (A) — подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження [1].

Дослідження є багатоцентровим, що дозволило охопити відповідних (критеріям включення/невключення) пацієнтів у різних регіонах України і, таким чином, сприяти отриманню репрезентативної вибірки.

Рандомізований розподіл пацієнтів у групу плацебо і групу досліджуваного препарату значно знижував ймовірність систематичної помилки, пов'язаної з відбором.

Подвійна засліпленість при проведенні дослідження (ні пацієнт, ні лікар не знали — плацебо чи досліджуваний препарат приймав пацієнт) знижувала суб'єктивність в клінічній оцінці результатів лікування і ймовірність пов'язаної з нею помилки.

Незалежний моніторинговий комітет з контролю за даними в «засліпленому» режимі приймав рішення щодо включення відповідного пацієнта в популяцію для аналізу чи виключення з неї. Тобто при підготовці даних до аналізу ймовірність їх спотворення максимально знижувалася.

На 1-му етапі статистичний аналіз з метою уникнення систематичної помилки, пов'язаної з обробкою даних, проводили також в засліпленому режимі, коли біостатистик не знав, в якій групі пацієнти приймали Амізон® Макс, а в якій — плацебо, а просто порівнював групи А і В.

Міжнародний аудит цього випробування на відповідність його правилам належної клінічної практики (Good Clinical Practice — GCP) [2] не виявив суттєвих порушень, що могли б вплинути на якість дослідження. Вищевикладене дозволяє констатувати, що проведене дослідження відповідає стандартам GCP і має високий ступінь доказовості.

Для того щоб оцінити ефективність дії препарату, дуже важливо взяти адекватну науково обґрунтовану кінцеву точку ефективності. У цьому дослідженні обрання первинної кінцевої точки для оцінки ефективності лікування зроблено з урахуванням наявного на той момент медичного і наукового досвіду щодо перебігу і лікування хвороби COVID-19. При виборі первинної кінцевої точки ефективності враховані попередні результати дослідження препарату ремдесивір [3] та матеріали Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо оцінки стану пацієнтів при COVID-19 [4]. Таким чином, первинною кінцевою точкою ефективності цього дослідження взято час до настання покращення стану пацієнта, що вимірювали збільшенням вихідної оцінки стану пацієнта за модифікованою шкалою ВООЗ на 2 бали (таблиця).

## Потужність клінічного випробування

При плануванні дослідження й оцінці розміру вибірки взято двосторонню ймовірність помилки 1-го роду 5% та потужність 85%. Однак слід зазначити, що розмір вибірки сильно залежить від величини ефекту та, в даному випадку, коли оцінювали ймовірності настання покращення на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ, від величини цих ймовірностей в кожному моменті часу. Також потрібно зазначити, що дане дослідження мало двостадійний дизайн [5–7] з проміжним аналізом. І саме на етапі проміжного аналізу доведено, що застосування препарату Амізон® Макс є ефективним при лікуванні



Таблиця Оцінка стану хворого за модифікованою шкалою ВООЗ

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

COVID-19 порівняно з плацебо. Проміжний аналіз згідно з протоколом дослідження потрібно було зробити після набору як мінімум 50% пацієнтів, що відповідають критеріям включення/невключення.

Слід зауважити, що згідно з [8] про дослідження кажуть, що воно є статистично потужним, якщо воно має високу ймовірність виявлення відмінностей між групами лікування, якщо ці відмінності дійсно існують. У даному дослідженні за первинною змінною відмінності між групами оцінювали з використанням стратифікованого за віком логрангового критерію і отримано  $p=0,00945$  (одностороннє) при запланованому для проміжного аналізу рівні значущості 0,0131. Як видно з вищенаведеного значення  $p$ , ймовірність справедливості нульової гіпотези, яка полягає в тому, що ефективність лікування в групах є однаковою, є досить незначною, що дозволяє зробити висновок про переважаючу ефективність лікування COVID-19 із застосуванням препарату Амізон® Макс порівняно з плацебо.

Слід також зазначити, що згідно з [8, с. 246] обчислення статистичної потужності, яка ґрунтується на методах перевірки статистичних гіпотез, виконують до проведення дослідження, щоб визначити, чи достатня кількість суб'єктів буде включена у дослідження для виявлення клінічно (і, відповідно, статистично) значимого лікувального ефекту (якщо він існує). Однак після того, як дослідження проведене, обчислення статистичної потужності не має сенсу [6]: величина клінічного ефекту, частота результатів (outcomes) і величина характеристик хворих вже відомі.

З точки зору статистики, для узагальнення результатів дослідження на генеральну сукупність дуже важливо отримати репрезентативну вибірку, яка б якомога точніше відображала цільову генеральну сукупність. Як зазначено вище, це дослідження є багаточетровим, в якому було задіяно 14 центрів, що сприяло отриманню репрезентативної вибірки, яка враховувала особливості лікування COVID-19 в різних регіонах України.

Для порівняння з іншими дослідженнями слід зауважити, що у порівнянні з дослідженням препарату ремдесивір [3] вищезгадане дослідження Амізон® Макс є більш репрезентативним для території України. Навіть приблизні розрахунки показують наступне. Так, у дослідження ремдесивіру включено 1063 пацієнти в 60 центрах, що знаходяться в США (45 центрів), Данії (8 центрів), Великобританії (5 центрів), Греції (4 центри), Німеччині (3 центри), Південній Кореї (2 центри), Мексиці (2 центри), Японії (1 центр) і Сінгапурі (1 центр). Загальна чисельність населення цих країн становить близько 803 млн осіб, яке є дуже різноманітним за етнічним та расовим складом і знаходиться в різних природних умовах (частка включених становить 0,00013% від усього населення), в той час як дослідження Амізон® Макс включає 592 пацієнти і проведене на монолітному за етнічним складом, яке знаходиться в більш-менш однорідних природних умовах населенні, що становить близько 44,39 млн осіб (частка включених становить 0,00133%, або 0,00046% для ІТТ популяції). Це, звісно «грубі» розрахунки, які ґрунтуються на припущенні, що частка пацієнтів цільової популяції є приблизно однаковою, а для більш точних необхідно було брати кількість пацієнтів, що відповідають критеріям включення/невключення, в момент проведення дослідження. Однак в нас, і ні в кого іншого таких даних немає, а здоровий глузд свідчить, що відповідна тенденція буде наявна і при більш точних розрахунках з урахуванням відповідних параметрів.

## Відповідність критеріям GCP

Дослідження препарату Амізон® Макс проведено з максимальним дотриманням принципів GCP. Статистична обробка результатів теж відповідала принципам належної статистичної практики [9] і виконана згідно з планом статистичного аналізу.

Висновок щодо ефективності препарату Амізон® Макс порівняно з плацебо зроблено на ІТТ популяції, в яку були включені рандомізовані пацієнти, що відповідали критеріям включення/невключення і які виявили бажання лікуватися. Перевірка чутливості отриманих результатів до незначних відхилень від протоколу дослідження виконана на РР-популяції (рандомізовані пацієнти без відхилень від протоколу дослідження). Результати аналізу для РР-популяції підтвердили результати ІТТ-популяції, що дозволяє зробити висновок щодо ефективності препарату Амізон® Макс в умовах реальної клінічної практики.

## Результати та їх обговорення

Ґрунтуючись на вищенаведених аргументах, можна стверджувати, що Амізон® Макс — перший вітчизняний протівірусний препарат, який пройшов клінічні випробування, в яких доведено його ефективність при лікуванні COVID-19.

Клінічне випробування «Багатоцентрове, подвійне-сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження ефективності та безпеки препарату Амізон® Макс, капсули 0,5 г, виробництва АТ «Фармак», в комбінації з базовою терапією, у пацієнтів з захворюванням COVID-19, яке викликане вірусом SARS-CoV-2, середнього ступеня тяжкості», яким доведена ця ефективність, має достатню потужність і високий ступінь доказовості для того, щоб рекомендувати зазначений препарат у складі комплексного лікування COVID-19 в реальній клінічній практиці.

Як зазначено вище, в дослідження включено 592 пацієнти із COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які в комбінації з базовою терапією отримували або Амізон® Макс або плацебо. Пацієнти, включені до групи плацебо, отримували перорально по 1 капс. плацебо кожні 6 год 4 рази на добу. Пацієнти, включені до групи Амізон® Макс, отримували по 1 капс. препарату Амізон® Макс кожні 6 год 4 рази на добу. Лікування тривало повних 7 днів (168 год).

Як зазначено вище, первинною кінцевою точкою ефективності цього дослідження був час до настання покращення стану пацієнта, яке вимірювали збільшенням вихідної оцінки стану пацієнта за модифікованою шкалою ВООЗ на 2 бали.

Для підтвердження ефективності препарату Амізон® Макс при лікуванні COVID-19 наводимо основні результати дослідження:

1. Терапія із застосуванням препарату Амізон® Макс достовірно ( $p=0,00945$ ; одностороннє) пришвидшує настання покращення стану хворого на COVID-19 на 2 бали за вищенаведеною модифікованою шкалою ВООЗ для оцінки тяжкості стану пацієнта (severity rating — SR) порівняно з групою пацієнтів, які отримували плацебо.

2. На 15-й день дослідження в групі плацебо виписано 85,7%, а у групі Амізон® Макс — 94,4% пацієнтів. Різниця часток становила 8,6%, ці відмінності були статистично значущими ( $p=0,018$ ; односторонній), що свідчило на користь переважаючої ефективності лікування у групі Амізон® Макс порівняно з групою плацебо.

3. Відмічено більш швидке достовірне зменшення вираженості кашлю в групі Амізон® Макс порівняно з групою плацебо на 3-й, 4-й і 5-й дні лікування (односторонній  $p=0,009$ ; 0,018 і 0,007 відповідно).

4. Застосування препарату Амізон® Макс в комплексній терапії хворих на COVID-19 дозволяє достовірно ( $p=0,016$ ; односторонній) запобігти погіршенню їх стану і розвитку більш вираженої дихальної недостатності в процесі лікування. Так, частка пацієнтів, в яких виявлено погіршення стану на 1 бал за модифікованою шкалою ВООЗ (SR), становила в групі плацебо 8,4% (12 пацієнтів), а в групі Амізон® Макс — 2,1% (3 пацієнти), відмінності між групами були достовірними ( $p=0,016$ ; одностороннє). Аналіз часу до настання моменту погіршення стану пацієнта на 1 бал методом Каплана — Мейера і застосуванням логрангового критерію для порівняння груп засвідчив відмінності між групами на користь більш ефективної терапії в групі Амізон® Макс порівняно з групою плацебо ( $p=0,009$ ) щодо запобігання погіршенню стану пацієнта і розвитку більш тяжкої дихальної недостатності та розвитку ускладнень. Відношення шансів запобігання

розвитку більш тяжкої дихальної недостатності та інших ускладнень становило 4,244 (95% довірчий інтервал 1,171–15,380), тобто шанси запобігти погіршенню стану пацієнтів були приблизно в 4 рази вищими в групі Амізон® Макс порівняно з плацебо.

5. Згідно з додатковими розрахунками виявлено, що раннє застосування препарату Амізон® Макс значно пришвидшує видужування пацієнтів. Так, згідно з результатами дослідження для пацієнтів, в яких минуло не більше 4 днів від початку перших симптомів до моменту початку лікування препаратом Амізон® Макс, час до настання покращення стану на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ скоротився на 5 днів порівняно з групою плацебо. Так, медіана часу до настання покращення для цих пацієнтів в групі Амізон® Макс становила 8 днів, а в групі плацебо — 13 днів. Відмінності між групами були достовірними ( $p=0,0051$ ; одностороннє). Щодо даного результату, то варто зауважити, що здатність статистичних критеріїв виявляти відмінності між групами зростає з розміром вибірки. Але коли були відібрані пацієнти, в яких від початку перших симптомів до моменту прийому досліджуваного лікарського засобу минуло не більше 4 днів, то їх кількість була відносно невеликою — 15 пацієнтів в групі Амізон® Макс і 18 — в групі плацебо, всього 33 пацієнти. Однак це не стало на перепоні отримати високозначущі результати.

Особливо слід зазначити, що більш виражені результати за первинною кінцевою точкою (покращення стану на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ) отримано для пацієнтів віком старше 50 років ( $p=0,005$ ; одностороннє).

Деякі речі важко оцінити з використанням статистичних методів, але на них теж потрібно зважати під час прийняття рішення. Так, у війську часом проводять змагання між підрозділами на час долавання певної відстані. Наприклад, біжать декілька взводів у повній амуніції 6 км. При таких змаганнях залік часу для кожного взводу рахується не за тим, хто добіг першим, не за середнім часом долавання цієї відстані, а за часовим результатом того, хто здолав дистанцію останнім. Якщо застосувати такий підхід, то в нашому випадку в групі Амізон® Макс усі пацієнти «добігли до фінішу» (дісталися кінцевої точки — покращення стану на 2 бали). Останній пацієнт у цій групі, який «добіг до фінішу», мав час видужання 21 день. На відміну від групи Амізон® Макс, в групі плацебо 4 «зійшли з дистанції» (3 померли і в одного на кінець дослідження не виявлено позитивної динаміки), а з тих, хто все ж таки «добіг до фінішу», останній мав час 25 днів, 2 пацієнти дісталися кінцевої точки на 25-й день і один пацієнт — на 23-й день. Це важко обґрунтувати статистично, але з погляду здорового глузду має певний сенс.

Таким чином, в групі хворих, які приймали у складі комплексної терапії Амізон® Макс не зафіксовано жодного летального випадку, усі пацієнти видужали до 21-го дня, в той час як у групі плацебо зафіксовано 3 летальні випадки, один пацієнт не досяг первинної кінцевої точки за період перебування у дослідженні (28 діб), один пацієнт видужав на 25-й день, 2 — на 24-й день і 1 — на 23-й день, що є вагомим аргументом на користь застосування препарату Амізон® Макс у комплексній терапії пацієнтів із COVID-19.

## Висновки

Підсумовуючи вищенаведене, можна стисло сформулювати основні результати щодо ефективності препарату Амізон® Макс при лікуванні пацієнтів із COVID-19:

- пришвидшує процес видужування пацієнтів, особливо істотно при ранньому (відразу при появі перших симптомів) застосуванні;
- запобігає погіршенню стану пацієнта і, відповідно, настанню летального результату;
- пришвидшує зменшення вираженості кашлю;
- має більш виражену ефективність для пацієнтів віком >50 років.

Ці висновки зроблені на основі результатів клінічного дослідження, що проведене згідно з принципами GCP і має найвищий ступінь доказовості.

### Відомості про автора:

Бабіч Павло Миколайович — біостатистик, Державний експертний центр МОЗ України, Київ, Україна.

Слід зазначити, що, згідно з аналізом даних щодо безпеки та переносимості цього дослідження профіль безпеки препарату Амізон® Макс був прийнятним і співвідношення користь/ризик було значною мірою на користь застосування Амізон® Макс у відповідному дозуванні.

□

## Список використаної літератури

1. Клинические испытания лекарств (2006) Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. 2-е изд., перераб. и доп. Морион, Киев, 456 с.
2. European Commission: EudraLex — Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice (GMP), Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Annex 13 Investigational Medicinal Products. Revision 1. Brussels, 03 Febr. 2010 (ENTRF/2/AM/an D (2010) 3374.
3. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New Engl. J. Med. Downloaded from nejm.org on Oct. 8, 2020.
4. World Health Organization (2020) WHO R&D Blueprint: novel Coronavirus, COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis, Febr. 18, 2020.
5. Mehta C.R., Pocock S.J. (2000) Adaptive Increase in Sample Size when Interim Results are Promising: A Practical Guide with Examples. Statist. Med.: 1–6.
6. Broberg P. (2013) Sample size re-assessment leading to a raised sample size does not inflate type I error rate under mild conditions: BMC Med. Res. Methodol., 13: 94.
7. Bauer P., Köhne K. (1994) Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. Biometrics, 50: 1029–1041.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. (1998) Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. Москва, МедиаСфера, 320 с.
9. European Medicines Agency (1998) ICH Topic E9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96). Final approval by CPMP: March 1998.

## Evidence analysis of the results of the study of the use of the drug Amizon® Max in treatment of COVID-19 compared with placebo

P.M. Babich

State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Evidence analysis of the study «Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of Amizon® Max, 0.5 g capsules, manufactured by JSC «Farmak», in combination with basic therapy, in patients with COVID-19, which is caused by SARS-CoV-2 virus, moderate severity» indicates that this study is planned and conducted in accordance with the principles of evidence-based medicine and has the highest level of evidence, as according to the rating system for assessing the evidence of clinical trials, it can be classified as class I (A), namely a double-blind, randomized, placebo-controlled study. The parameters of the study indicate that it has a high degree of representativeness and its results can be generalized to the target population. The study is in line with Good Clinical Practice principles, as evidenced by an international audit. 592 patients from different regions of Ukraine (14 clinical centers) took part in the study. As a result, the predominant efficacy of Amizon® Max in the treatment of COVID-19 compared with placebo was proven, namely therapy with Amizon® Max significantly ( $p=0.00945$ ; unilateral) accelerates the onset of improvement in patients with COVID-19 by 2 points per modified the World Health Organization's scale compared to placebo-treated patients. In addition, the use of Amizon® Max accelerates the recovery process of patients, especially in early use (immediately at the first symptoms), prevents deterioration of the patient's condition and, consequently, lethal outcome, accelerates the reduction of cough, has more effective effect in patients aged >50 years.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, Amizon® Max.

### Information about the author:

Babich Pavlo M. — biostatistics expert, State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 26.11.2021

Прийнято до друку/Accepted: 02.12.2021

# Вплив дапагліфлозину на симптоми, функціональний статус та якість життя пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду

## Вступ

Пацієнти із серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) мають високий ризик прогресування захворювання, що призводить до клінічного погіршення, повторних госпіталізацій та смерті [1]. У цих пацієнтів також наявний значний тягар виснажливих симптомів, які впливають на їх повсякденну активність та якість життя. Важливо відзначити, що деякі методи лікування СНзНФВ (наприклад блокатори  $\beta$ -адренорецепторів), які позитивно впливають на рівень смертності та частоту госпіталізації, не покращують стан здоров'я пацієнтів; таким чином, існує значна незадоволена потреба в додаткових ефективних методах лікування, які б не лише покращували прогноз щодо клінічних наслідків, але й зменшували тягар симптомів і фізичні обмеження, а також поліпшували якість життя пацієнтів [2]. Фактично поліпшення стану здоров'я пацієнтів (що включає тягар симптомів, фізичні обмеження та якість життя) є ключовою метою лікування СН, все більше визнається практичними рекомендаціями та визнається як важливий результат регуляторними організаціями [3–5].

У плацебо-контрольованому дослідженні DAPA-HF («Дапагліфлозин та профілактика несприятливих наслідків при серцевій недостатності») інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу дапагліфлозин, на додаток до іншої рекомендованої терапії, знижував ризик смерті та госпіталізації, асоційованих з СН, та зменшував вираженість симптомів у 4744 пацієнтів із СНзНФВ [6]. У поточному аналізі прагнули досягти наступних цілей: 1) оцінити, чи впливає дапагліфлозин на клінічні наслідки в дослідженні DAPA-HF залежно від ступеня симптоматичних порушень на початку дослідження та 2) вивчити вплив дапагліфлозину на показники стану здоров'я, що оцінювали за різними шкалами KCCQ, — валідованого самостійно заповнюваного опитувальника, що дозволяє кількісно виразити пов'язані з СН симптоми, функціональний статус та якість життя.

## Методи

Дані, на які спираються результати, описані в цій статті, можуть бути отримані відповідно до політики загального доступу до даних компанії «AstraZeneca» [7]. DAPA-HF — рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження, в якому оцінювали ефективність та безпеку дапагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу порівняно з плацебо при додаванні до стандартної терапії СНзНФВ. Дизайн, вихідні дані та основні результати дослідження вже опубліковані [8]. Етичні комітети всіх 410 центрів із 20 країн світу, які брали участь у дослідженні, затвердили протокол, і всі пацієнти дали письмову інформовану згоду.

## Учасники дослідження

Чоловіки та жінки віком  $\geq 18$  років із СН мали право на участь у дослідженні, якщо належали до функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA)  $\geq II$ , мали фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ)  $\leq 40\%$  та отримували оптимальну фармакологічну і девайсну терапію СН. Крім того, концентрація N-кінцевого пропептиду натріуретичного гормону (NT-proBNP) в учасників мала становити  $\geq 600$  пг/мл ( $\geq 400$  пг/мл у разі

госпіталізації у зв'язку з СН протягом попередніх 12 міс). У пацієнтів із фібриляцією або тріпотінням передсердь концентрація NT-proBNP повинна була становити  $\geq 900$  пг/мл незалежно від анамнезу госпіталізації з приводу СН. Основні критерії виключення: симптоми артеріальної гіпотензії або систолічний артеріальний тиск (АТ)  $< 95$  мм рт. ст., розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ)  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (або швидке зниження функції нирок), цукровий діабет (ЦД) 1-го типу та інші стани, які з високою ймовірністю перешкоджали б участі пацієнта в дослідженні або сильно скорочували тривалість життя пацієнтів. Повний список критеріїв виключення наведено у статті, де описується дизайн дослідження [9].

## Процедури в рамках дослідження

Після надання інформованої згоди пацієнтами з 1-го візиту починали період скринінгу, який тривав 14 днів, під час якого перевіряли критерії включення та виключення в дослідження. 2-й візит був візитом рандомізації, під час якого проводили стратифікацію за діагнозом ЦД 2-го типу (визначали як наявний діагноз або рівень глікозильованого гемоглобіну  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  ммоль/моль)). Після рандомізації контрольні візити відбувалися через 14; 60; 120; 240 та 360 днів, після цього через кожні 4 міс. Візит незабаром після рандомізації (14 днів) включений для оцінки функції нирок та АТ (а також симптомів артеріальної гіпотензії); цей візит допускався також для корекції вихідної діуретичної чи іншої другорядної терапії. У разі несподіваного різкого зниження рШКФ, гіповолемії або артеріальної гіпотензії (або щоб уникнути цих станів) допускали зниження дози ( $< 5$  мг/добу дапагліфлозину або плацебо) або тимчасове припинення терапії досліджуваним препаратом; проте після цього в усіх можливих випадках заохочувалося підвищення дози (або повторна ініціація терапії).

## Клінічні наслідки

Первинним результатом дослідження був комбінований показник, що об'єднував епізоди погіршення перебігу СН (госпіталізація у зв'язку з СН або невідкладний візит до клініки у зв'язку з СН), або серцево-судинна смерть, залежно від того, що наставало раніше. Додатковими клінічними наслідками, які оцінювали, були госпіталізація у зв'язку з СН або серцево-судинна смерть, погіршення перебігу СН (госпіталізація або невідкладний візит до клініки у зв'язку з СН), госпіталізація у зв'язку з СН, серцево-судинна смерть або смерть з будь-якої причини.

## KCCQ

Опитувальник KCCQ пацієнти заповнювали в електронному вигляді без допомоги персоналу медичного закладу при рандомізації, через 4 та 8 міс. KCCQ — самозаповнюваний інструмент оцінки, який складається з 23 пунктів, що дозволяє кількісно оцінити специфічні для СН симптоми (частоту, тяжкість та нещодавні зміни), фізичну активність, якість життя та соціальну активність у попередні 2 тиж. Загальний показник симптомів (total symptom score — TSS) кількісно визначає їх частоту та тяжкість, клінічний сумарний показник (clinical summary score — CSS) включає фізичні шкали фізичної активності та симптомів, а загальний сумарний показник (overall summary score — OSS) виводиться із загального показника симптомів, фізичної активності, якості життя та соціального функціонування. Для кожної шкали незалежно встановлюються достовірність, відтворюваність, сприйнятливості та інтерпретованість. Бали переводили в діапа-

За матеріалами: Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F. et al. (2020) Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*, 141(2): 90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.



зон від 0 до 100, де вищі показники відображають кращий стан здорovia [10].

### Статистичний аналіз

Пацієнти були розділені на 3 підгрупи на підставі терцилів вихідного показника KCCQ-TSS (шкала KCCQ, попередньо визначена як вторинна кінцева точка): (i)  $\leq 65,6$ , (ii)  $65,7-87,5$  та (iii)  $>87,5$  балів. Вихідні характеристики узагальнювали як середнє та стандартне відхилення, медіана, міжквартильний діапазон чи відсоток. Для порівняння тенденцій у різних категоріях KCCQ використовували за переробкою Кьюзика критерій Вілкоксона для тенденцій [11]. Частоту серцево-судинної смерті та погіршення СН для різних терцилів KCCQ-TSS (незалежно від призначеного лікування) розраховували і порівнювали, використовуючи метод Каплана — Майєра.

Для порівняння ефектів дапагліфлозину та плацебо оцінені клінічні наслідки для різних терцилів за KCCQ-TSS, дані про час до події оцінювали за допомогою методу Каплана — Майєра і використовували моделі пропорційного ризику за Коксом, стратифіковані залежно від наявності/відсутності ЦД, госпіталізації у зв'язку з СН і групою лікування як фіксованих ефектів, для розрахунку коефіцієнту ризику (КР), 95% довірчого інтервалу (ДІ) та двосторонніх значень величини  $p$ .

Проаналізовано різницю між групами лікування в середньому значенні показників KCCQ-TSS, CSS і OSS через 4 і 8 міс у пацієнтів, що вижили, використовуючи змішану модель повторних вимірювань, та оцінено середні відмінності за методом найменших квадратів між групами лікування після корекції на вихідні значення KCCQ. Проведено аналіз даних пацієнтів, які відповідали на терапію, оцінюючи частку пацієнтів з погіршенням та клінічно значущим поліпшенням за KCCQ через 8 міс. Використовували встановлені, клінічно значущі пороги значень KCCQ:  $\geq 5$  (незначні),  $\geq 10$  (помірні) та  $\geq 15$  балів (виражені) зміни для всіх аналізів даних пацієнтів, які відповідали на терапію за KCCQ [12]. Частку пацієнтів, які демонстрували відповідь на лікування, порівнювали між тими, хто отримував дапагліфлозин і плацебо, використовуючи множинну підстановку пропущених значень KCCQ.

Відношення шансів (ВШ) для оцінки відмінностей між групами лікування та відповідні 95% ДІ та двосторонні величини  $p$  розраховували на основі моделей логістичної регресії (які включали групу лікування, стратифікаційну змінну (ЦД 2-го типу при рандомізації) та вихідне значення KCCQ); у моделях використовували дані, що заміщають пропущені значення KCCQ, та комбінували оцінки, використовуючи правила Рубіна. Пропущені дані підставляли, використовуючи припущення про випадково пропущені дані та модель зіставлення на основі передбаченого середнього показника пропущених даних, метод повністю умовної специфікації, згідно з MI (Multiple imputation, множина підстановки) — процедурою програми «SAS» (заява про повністю умовну специфікацію).

Модель підстановки даних включала групу лікування, стратифікацію при рандомізації залежно від статусу ЦД 2-го типу, показників KCCQ на вихідному рівні, через 4 та 8 міс, а також дискретну змінну, що представляє кількість подій, пов'язаних із СН (0; 1;  $\geq 2$ ), в інтервалі від рандомізації до 4 міс та від 4 до 8 міс. Клінічні випадки пацієнтів з летальним кінцем розглядали як без поліпшень під час аналізу даних щодо поліпшення стану або як з погіршенням у ході аналізу даних щодо погіршення стану. У пацієнтів із вихідним занадто високим, щоб відчувати поліпшення з урахуванням певного порогу, показником KCCQ (наприклад вихідний показник  $\geq 95$  балів для порогу 5 балів), поліпшенням вважалося, якщо показник залишався високим (тобто  $\geq 95$  балів) через 8 міс. Аналогічно у пацієнтів, у яких вихідний показник KCCQ був занадто низьким, щоб відчувати погіршення стану, були визначені як погіршення стану за умови, що цей показник залишався низьким через 8 міс від початку дослідження. Кількість пацієнтів, які потребують лікування, на одного вилікуваного (number needed to treat — NNT) разом із відповідними 95% ДІ розраховували за методом, описаним R. Bender (2001) [13].

Усі аналізи проводили з використанням програмного забезпечення «STATA» версія 15,1 («College Station», Техас, США) та

«SAS» версія 9,4 («SAS Institute», Північна Кароліна, США). Значення  $p=0,05$  вважали статистично достовірним.

## Результати

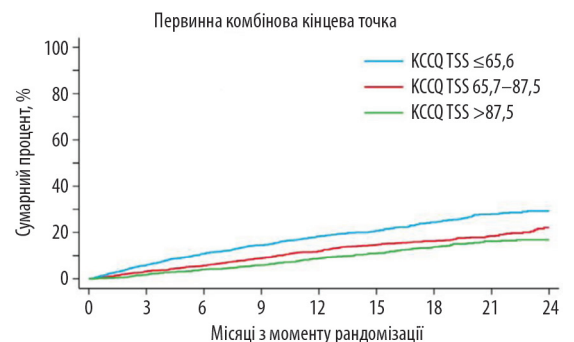
### Характеристика пацієнтів

Загалом 4443 пацієнти (93,7% усієї популяції учасників дослідження) мали дані KCCQ на початковому етапі. Відзначалися деякі незначні відмінності між пацієнтами з/без наявності показників KCCQ-TSS на початку дослідження, хоча більшість клінічних характеристик були подібними. Пацієнти, рандомізовані до групи дапагліфлозину та плацебо, були рівномірно розподілені серед тих, хто мав і у кого були відсутні показники KCCQ-TSS на початку дослідження. Не виявлено також відмінностей у клінічних наслідках між пацієнтами з наявністю значень KCCQ-TSS при рандомізації та їх відсутності. З них у 4141 пацієнта (89,7% з пацієнтів, що вижили) проводили оцінку за KCCQ через 4 міс (для 130 дані KCCQ відсутні через смерть, 473 — через інші причини, окрім смерті) і у 3955 (88,3% пацієнтів, що вижили) проводили оцінку за KCCQ через 8 міс (для 257 дані KCCQ відсутні через смерть, для 532 — з інших причин). Частка пацієнтів із відсутніми даними KCCQ була подібною в групі дапагліфлозину та плацебо через 4 та 8 міс (89,9 та 89,6%; 88,7 та 87,6% відповідно). Медіана KCCQ-TSS становила 77,1 (міжквартильний діапазон 58,3–91,7). Кількість і частка пацієнтів, які склали різні терцилі за KCCQ-TSS, наведені в таблиці. Порівняно з учасниками з високими вихідними показниками KCCQ-TSS ті, у кого показники були нижчі, були молодшого віку, серед них було більше жінок, осіб європейської раси та учасників, набраних у дослідження в Європі, Північній та Південній Америках (і менше учасників з Азії — спостереження також зроблене в попередніх міжнародних дослідженнях стосовно СНзНФВ) [14]. Вони також мали вищий індекс маси тіла, рівень натрійуретичного пептиду (brain natriuretic peptide — BNP), нижчий рівень рШКФ (див. таблицю) і вищу ймовірність ФК III/IV за NYHA, ніж класу II, вищу ймовірність ЦД 2-го типу та фібриляції передсердь. Щодо базової терапії СН, пацієнти з нижчим вихідним KCCQ-TSS частіше отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та діуретики. Вихідний рівень призначення інгібіторів рецепторів ангіотензину і неприлізину (ІРАН) загалом був низьким, але подібним до різних вікових груп. Частка пацієнтів, яким встановлювали імплантовані серцеві пристрої, в цілому була подібною для різних підгруп з KCCQ-TSS.

### Клінічні наслідки

У пацієнтів із нижчим вихідним KCCQ-TSS була вищою частота серцево-судинної смерті і погіршення перебігу СН (25,0; 17,3 і 13,6% у пацієнтів з різними терціями за KCCQ-TSS  $\leq 65,6$ ;  $65,7-87,5$  та  $>87,5$  відповідно;  $p<0,001$ ). У моделях пропорційного ризику за Коксом пацієнти із нижчими вихідними показниками KCCQ-TSS мали вищий ризик серцево-судинної смерті або по-

**Рисунок 1** Час до першої події серцево-судинної смерті або погіршення перебігу СН за терціями KCCQ-TSS при рандомізації



Кількість пацієнтів в групі ризику

KCCQ TSS $\leq 65,6$	1487	1395	1306	1247	1152	934	697	380	140
KCCQ TSS $65,7-87,5$	1564	1512	1469	1410	1302	1022	785	431	153
KCCQ TSS $>87,5$	1392	1365	1331	1300	1214	925	652	341	116

Терциль  $>87,5$ : референсний; терциль  $65,7-87,5$ : КР 1,30 (95% ДІ 1,08–1,56),  $p=0,006$ ; терциль  $\leq 65,6$ : КР 1,93 (95% ДІ 1,62–2,30),  $p<0,001$ .

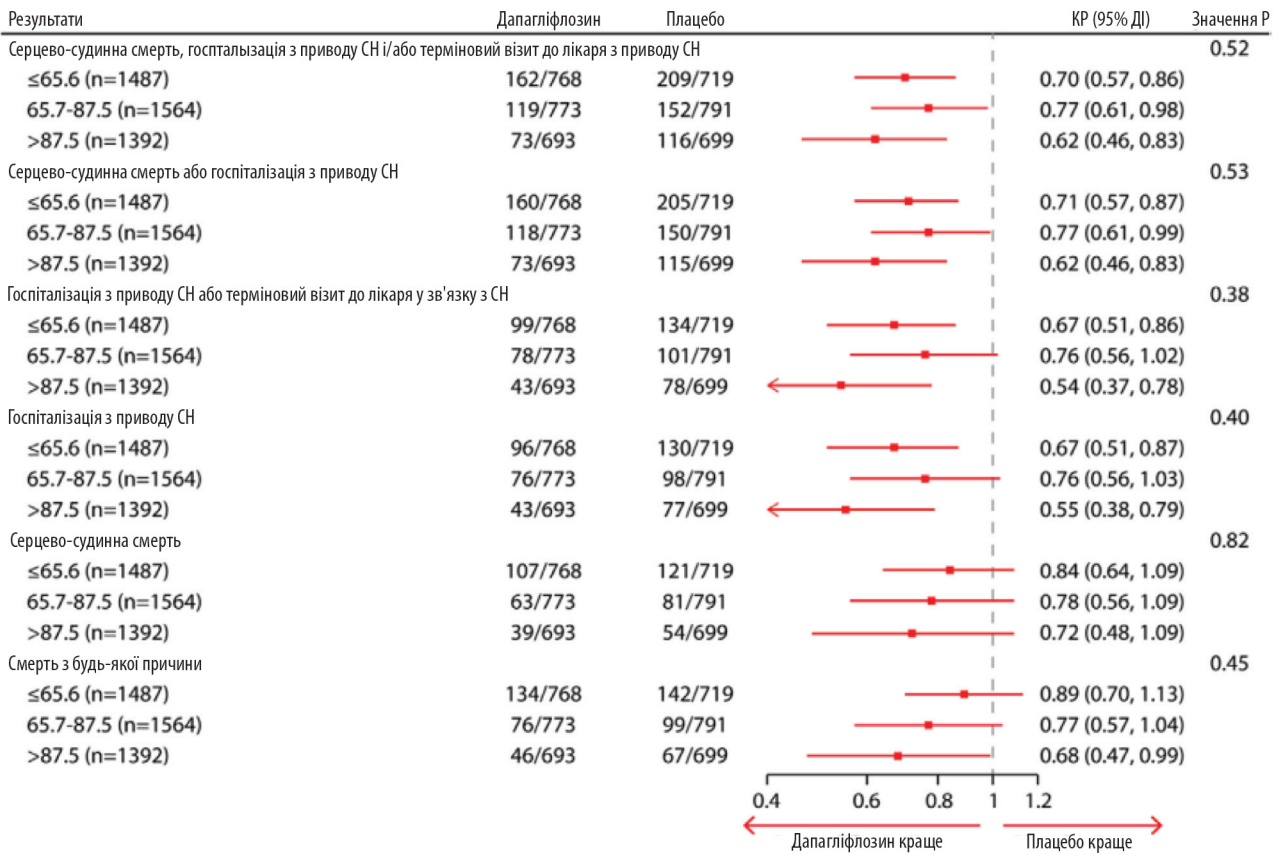
Таблиця Вихідні характеристики популяції учасників дослідження, які заповнили КССQ

Показник	Вихідна характеристика популяції учасників дослідження				p
	КССQ-TSS у вихідний момент				
	1-й терциль n=1487	2-й терциль n=1564	3-й терциль n=1392	Всього n=4443	
Вік, роки	65,8 (11,0)	66,4 (10,5)	66,8 (10,5)	66,3 (10,7)	0,007
Стать:					<0,001
жінки	414 (27,8%)	344 (22,0%)	233 (16,7%)	991 (22,3%)	
чоловіки	1073 (72,2%)	1220 (78,0%)	1159 (83,3%)	3452 (77,7%)	
Расова приналежність:					<0,001
монголоїдна	183 (12,3%)	349 (22,3%)	455 (32,7%)	987 (22,2%)	
негроїдна	100 (6,7%)	59 (3,8%)	52 (3,7%)	211 (4,7%)	
європеїдна	1175 (79,0%)	1141 (73,0%)	864 (62,1%)	3180 (71,6%)	
інші	29 (2,0%)	15 (1,0%)	21 (1,5%)	65 (1,5%)	
Географічний регіон:					<0,001
Азія/Тихоокеанський	180 (12,1%)	342 (21,9%)	447 (32,1%)	969 (21,8%)	
Європа	803 (54,0%)	750 (48,0%)	511 (36,7%)	2064 (46,5%)	
Північна Америка	226 (15,2%)	222 (14,2%)	196 (14,1%)	644 (14,5%)	
Південна Америка	278 (18,7%)	250 (16,0%)	238 (17,1%)	766 (17,2%)	
Систолічний АТ, мм рт. ст.	121,5 (16,1)	121,4 (16,3)	122,6 (16,4)	121,8 (16,3)	0,102
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	73,9 (10,1)	73,3 (10,4)	73,5 (10,9)	73,5 (10,5)	0,151
Пульс, уд./хв	72,7 (12,1)	71,0 (11,4)	70,4 (11,4)	71,4 (11,7)	<0,001
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29,8 (6,6)	28,0 (5,6)	27,0 (5,2)	28,3 (5,9)	<0,001
Креатинін, мг/дл	1,2 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	0,007
pШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	64,2 (19,1)	65,9 (19,2)	66,9 (19,2)	65,7 (19,2)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1716,2 (964,03274,7)	1389,0 (827,82517,9)	1291,6 (798,92172,4)	1432,0 (855,12635,7)	<0,001
Основна причина СН:					0,034
ішемічна	865 (58,2%)	886 (56,6%)	755 (54,2%)	2506 (56,4%)	
неішемічна	497 (33,4%)	565 (36,1%)	518 (37,2%)	1580 (35,6%)	
невідома	125 (8,4%)	113 (7,2%)	119 (8,5%)	357 (8,0%)	
ФВ ЛШ, %	31,2 (6,8)	31,0 (6,8)	31,0 (6,7)	31,1 (6,8)	0,184
Клас за NYHA:					<0,001
II	745 (50,1%)	1108 (70,8%)	1139 (81,8%)	2992 (67,3%)	
III	724 (48,7%)	443 (28,3%)	242 (17,4%)	1409 (31,7%)	
IV	18 (1,2%)	13 (0,8%)	11 (0,8%)	42 (0,9%)	
КССQ-TSS	51,0 (40,658,3)	79,2 (72,483,3)	97,9 (92,7100,0)	77,1 (58,391,7)	<0,001
Артеріальна гіпертензія	1185 (79,7%)	1144 (73,1%)	995 (71,5%)	3324 (74,8%)	<0,001
ЦД 2-го типу в анамнезі	683 (45,9%)	618 (39,5%)	567 (40,7%)	1868 (42,0%)	0,004
Фібриляція передсердь в анамнезі	654 (44,0%)	575 (36,8%)	493 (35,4%)	1722 (38,8%)	<0,001
Попередня госпіталізація з приводу СН	710 (47,8%)	739 (47,3%)	677 (48,6%)	2126 (47,9%)	0,642
Перенесений інфаркт міокарда	678 (45,6%)	694 (44,4%)	605 (43,5%)	1977 (44,5%)	0,249
ЧКВ в анамнезі	476 (32,0%)	547 (35,0%)	511 (36,7%)	1534 (34,5%)	0,008
АКШ в анамнезі	253 (17,0%)	281 (18,0%)	225 (16,2%)	759 (17,1%)	0,56
iАПФ	818 (55,0%)	887 (56,7%)	781 (56,1%)	2486 (56,0%)	0,544
БРА	413 (27,8%)	428 (27,4%)	371 (26,7%)	1212 (27,3%)	0,501
ІРАН	170 (11,4%)	168 (10,7%)	152 (10,9%)	490 (11,0%)	0,654
Діуретики	1430 (96,2%)	1470 (94,0%)	1260 (90,5%)	4160 (93,6%)	<0,001
Дигоксин	297 (20,0%)	287 (18,4%)	233 (16,7%)	817 (18,4%)	0,025
Блокатори β-адренорецепторів	1432 (96,3%)	1506 (96,3%)	1336 (96,0%)	4274 (96,2%)	0,653
Агоністи мінералокортикоїдних рецепторів	1098 (73,8%)	1118 (71,5%)	933 (67,0%)	3149 (70,9%)	<0,001
Антитромбоцитарні препарати	774 (52,1%)	862 (55,1%)	781 (56,1%)	2417 (54,4%)	0,028
Антикоагулянти	674 (45,3%)	642 (41,0%)	567 (40,7%)	1883 (42,4%)	0,012
Статини	985 (66,2%)	1054 (67,4%)	944 (67,8%)	2983 (67,1%)	0,366
ІКД	302 (20,3%)	336 (21,5%)	283 (20,3%)	921 (20,7%)	0,975
ЕКС-ІКД	94 (6,3%)	96 (6,1%)	90 (6,5%)	280 (6,3%)	0,879
Кардіостимулятор (ЕКС або ЕКС-ІКД)	117 (7,9%)	119 (7,6%)	107 (7,7%)	343 (7,7%)	0,852
ІХС або ЕКС-ІКД в анамнезі	396 (26,6%)	432 (27,6%)	373 (26,8%)	1201 (27,0%)	0,910

Дані представлені як середнє (SD), медіана (міжквартильний діапазон) або кількість (%).

iАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЕКС-ІКД — електрокардіостимулятор з функцією кардіоверсії-дефібриляції; ЕКС — електрокардіостимулятор з функцією серцевої ресинхронізуючої терапії; ІКД — імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ЧКВ — через-шкірне коронарне втручання.

Рисунок 2 Вплив дапагліфозину порівняно з плацебо на клінічні події за терціями KCCQ-TSS на вихідному рівні



гіршення СН: терциль >87,5; референсний терциль 65,787,5: КР 1,30 (95% ДІ 1,08–1,56); p=0,006; терциль ≤65,6: КР 1,93 (95% ДІ 1,62–2,30); p<0,001 (рис. 1).

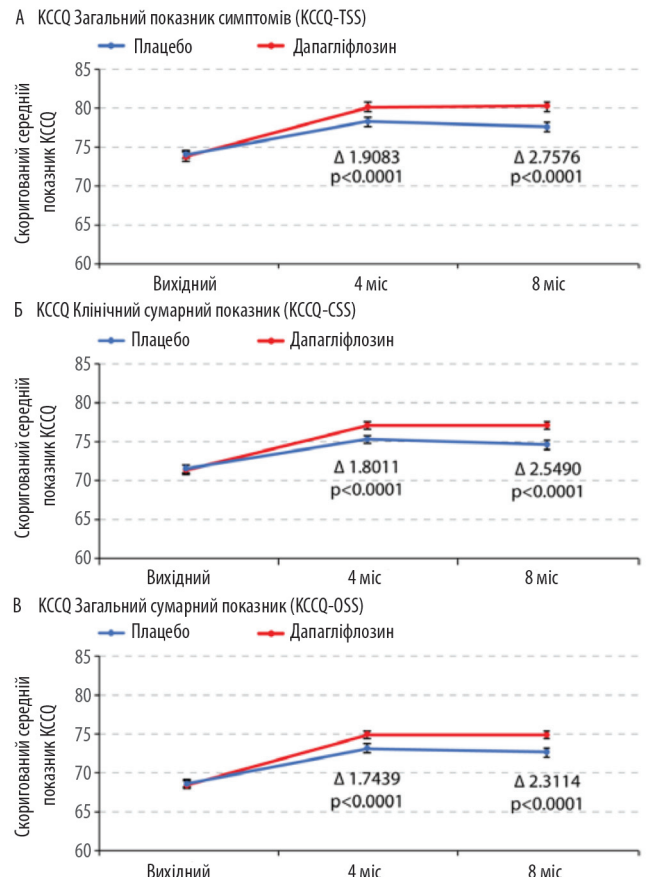
Вплив дапагліфозину на низку клінічних наслідків узагальнено на рис. 2. Дапагліфозин знижував частоту первинної кінцевої точки, серцево-судинної смерті або погіршення СН, для всього діапазону показників KCCQ-TSS, без ознак гетерогенності ефекту лікування; у пацієнтів з кожного терцилю відмічали статистично значущі поліпшення: КР 0,70 (95% ДІ 0,57–0,86), 0,77 (95% ДІ 0,61–0,98) та 0,62 (95% ДІ 0,46–0,83) відповідно; p для гетерогенності = 0,52. Подібні результати відмічено для серцево-судинної смерті або госпіталізації у зв'язку з СН, подій погіршення перебігу СН, госпіталізації у зв'язку з СН, серцево-судинної смерті і смерті з будь-якої причини (див. рис. 2; значення p для гетерогенності не є статистично значущими).

**Результати з оцінки стану здоров'я**

Середні зміни KCCQ-TSS, CSS та OSS представлені на рис. 3. У пацієнтів, які отримували дапагліфозин, відзначали помірне, але статистично значуще поліпшення середніх показників KCCQ-TSS, CSS та OSS через 4 міс (на 1,9; 1,8 та 1,7 бала вище порівняно з плацебо; p<0,0001 для всіх). Ці відмінності між дапагліфозином і плацебо зростали з часом, відповідні середні відмінності через 8 міс становили 2,8; 2,5 та 2,3 бала на користь дапагліфозину порівняно з плацебо (p<0,0001 для всіх).

Результати аналізу даних пацієнтів із відповіддю на лікування показано на рис. 4 (А–Е). Клінічно значуще погіршення — зниження ≥5 балів у KCCQ-TSS виявлено у меншій частки пацієнтів, які отримували дапагліфозин: 25,3 порівняно з 32,9%; ВШ 0,84 (95% ДІ 0,78–0,90); p<0,0001; у більшій частки пацієнтів, які отримували дапагліфозин, відзначалося як мінімум незначне (58,3 порівняно з 50,9%), помірне (54,5 порівняно з 47,6%) або виражене (54,0 порівняно з 48,2%) поліпшення: ВШ 1,15 (95% ДІ 1,08–1,23), 1,15 (95% ДІ 1,08–1,22), 1,14 (95% ДІ 1,07–1,22) відповідно; NNT 14 (95% ДІ 10–23), 15 (95% ДІ 11–25) та 18 (95% ДІ 12–35) відповідно; p<0,0001 для всіх); див. рис. 4 А, Б). Для KCCQ-CSS та OSS отримано подібні результати (див. рис. 4 В–Е).

Рисунок 3 Вплив дапагліфозину порівняно з плацебо на показники KCCQ протягом 8 міс



Вплив дапагліфозину порівняно з плацебо на середні показники: А) KCCQ-TSS, Б) KCCQ-CSS та В) KCCQ-OSS протягом 8 міс лікування. Аналіз включає пацієнтів, які живі на момент оцінки за KCCQ (включно 4 і 8 міс).



## Обговорення

У представленому дослідженні, в якому оцінювали заздалегідь визначені показники стану здоров'я, використовуючи KCCQ у дослідженні DAPA-HF, лікування дапагліфлозином знижувало ризик всіх ключових клінічних подій, включаючи первинну комбіновану кінцеву точку: серцево-судинну смерть або погіршення перебігу СН, а також її компонентів, подібною мірою у всьому діапазоні показників KCCQ у вихідний момент, що свідчить про те, що позитивний ефект дапагліфлозину на наслідки СН не залежить від ступеня порушення стану здоров'я у вихідний момент. Крім того, дапагліфлозин статистично значуще поліпшував показники KCCQ-TSS, CSS та OSS (які в сукупності характеризують симптоми, якість життя і фізичне та соціальне функціонування), і ці ефекти з часом зростали. Зрештою у статистично значущо меншій частині пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, відзначали клінічно значуще погіршення, а у статистично значущій більшості відзначали як мінімум незначне, помірне або виражене клінічно значуще поліпшення стану здоров'я. Ці ефекти були значимими, NNT коливався від 12 до 18 через 8 міс лікування.

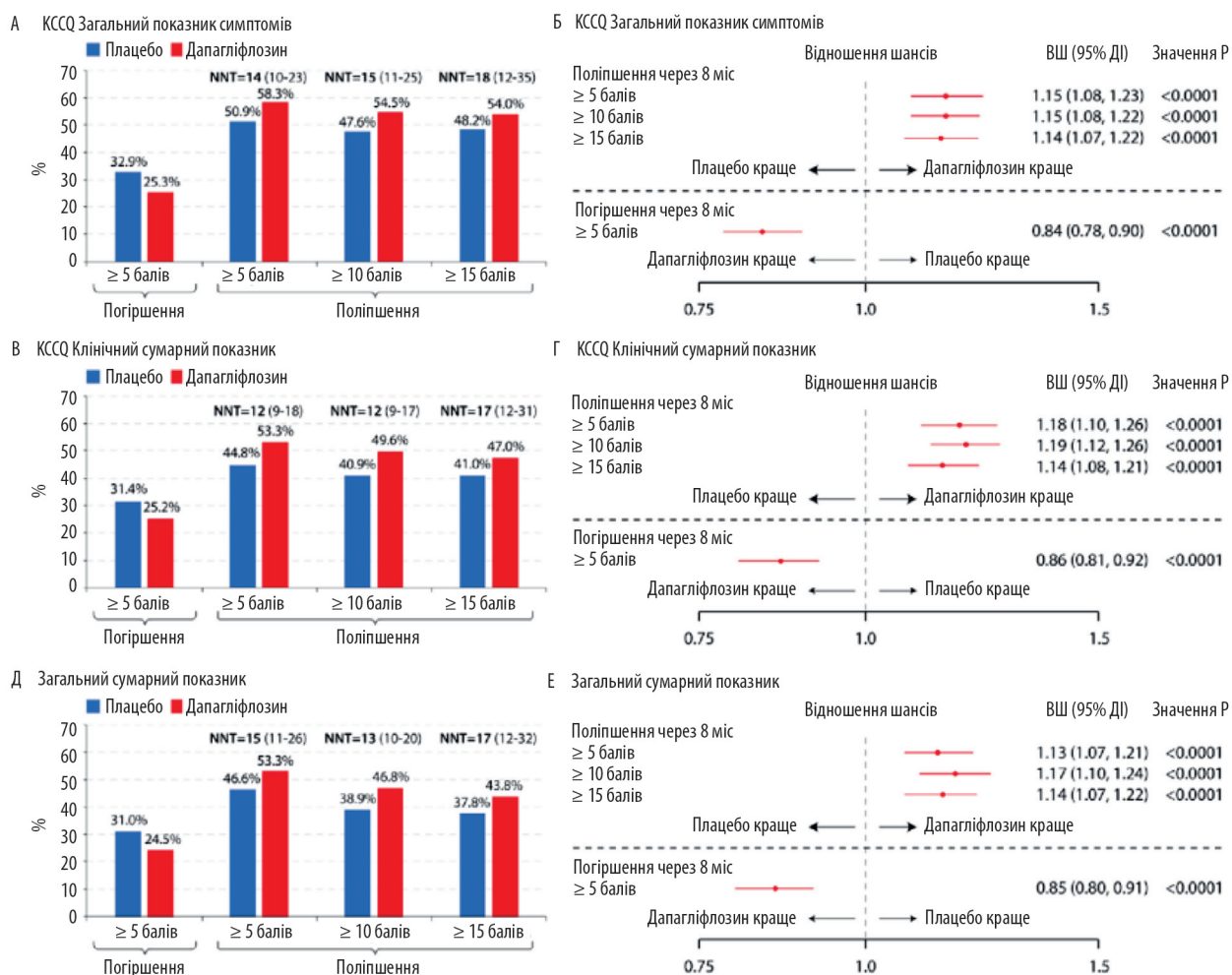
Отримані результати дозволяють зробити ряд важливих висновків. По-перше, аналізи клінічних наслідків за підгрупами із різними вихідними показниками KCCQ-TSS не демонструють гетерогенності щодо користі дапагліфлозину залежно від величини вихідних симптоматичних порушень. Раніше опубліковані заздалегідь визначені аналізи підгруп первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть або погіршення СН) свідчили про те, що користь дапагліфлозину може бути більш вираже-

на у пацієнтів з II класом за NYHA порівняно з класами III-IV [6]. Однак клас за NYHA хоч і є важливим з прогностичної точки зору, він являє собою більш суб'єктивну, довільну і не орієнтовану на пацієнта оцінку тягаря симптомів, а враховуючи даний звіт, спостереження, проведені в попередньому аналізі за підгрупами залежно від класу за NYHA, ймовірно, є випадковим результатом.

По-друге, отримані результати значно розширюють описаний раніше вплив дапагліфлозину на стан здоров'я, що оцінюється за допомогою KCCQ, у пацієнтів із СНзНФВ. У дослідженні DEFINE-HF («Вплив дапагліфлозину на біомаркери, симптоми та функціональний статус пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду»), рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з вибіркою помірного розміру, яке проводили в 26 центрах у США, дапагліфлозин також демонстрував сприятливу дію на декілька шкал KCCQ — зі злегка більш вищими середніми відмінностями на користь дапагліфлозину порівняно з плацебо (наприклад 4,8 бала для KCCQ-TSS), ніж у дослідженні DAPA-HF, але схожими з результатами аналізів даних у пацієнтів із відповіддю та показниками NNT (тобто NNT, що дорівнює 10, для поліпшення на 5 балів або більше в KCCQ-OSS), після 12 тиж лікування [15].

Отримані в поточному дослідженні результати підтверджують цю позитивну дію на симптоми, функціональний статус та якість життя у значно більшому міжнародному дослідженні з більшою тривалістю спостереження і можливістю оцінки впливу дапагліфлозину на клінічні результати для різних діапазонів значень KCCQ на вихідному рівні. Разом результати досліджень DEFINE-HF і DAPA-HF доповнюють один одного і свід-

**Рисунок 4** Аналіз даних пацієнтів щодо відповіді на лікування для клінічно значущих змін в KCCQ через 8 міс при лікуванні дапагліфлозином порівняно з плацебо



Аналізи даних пацієнтів щодо відповіді на терапію, для клінічно значущих змін в (А і Б) KCCQ-TSS, (В і Г) KCCQ-CSS та (Д і Е) KCCQ-OSS при лікуванні дапагліфлозином порівняно з плацебо через 8 міс. Випадки смерті розцінювалися як відсутність поліпшення або як погіршення (при розрахунках поліпшення і погіршення відповідно).

чать, що дапагліфлозин статистично значуще поліпшує стан здоров'я, асоційований з СН, згідно з оцінкою за KCCQ, при цьому ефект проявляється на початку та зберігається у довгостроковій перспективі.

По-третє, величина покращення оцінки KCCQ, яку виявлено при терапії дапагліфлозином порівняно з плацебо в дослідженні DAPA-HF, перевищує показники для інших ефективних методів лікування СНзФВ. Наприклад, у дослідженні SHIFT («Лікування систолічної серцевої недостатності інгібітором If-каналів івабрадином») застосування івабрадину приводило до середнього поліпшення оцінки KCCQ-OSS на 2,4 бала, і до середнього поліпшення оцінки KCCQ-CSS на 1,8 бала, після 12 міс лікування [16]. У дослідженні PARADIGM-HF («Перспективне порівняння іАПФ [інгібітора рецепторів ангіотензину-неприлізину] та іАПФ [інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту] для визначення впливу на загальну смертність і захворюваність СН») застосування сакубітрілу/валсартану привело до поліпшення у KCCQ-OSS та KCCQ-CSS, що становило 1,3 та 0,9 бала відповідно порівняно з еналаприлом, після 8 міс лікування (хоча вихідну оцінку KCCQ не проводили, що ускладнює інтерпретацію результатів) [17]. У дослідженні HF-ACTION («Серцева недостатність: контрольоване дослідження з вивчення наслідків при фізичному навантаженні») лікування фізкультурою при СНзФВ зумовлювала поліпшення KCCQ-OSS на 1,9 бала [18]. У дослідженні MADIT-CRT (багатоцентрове дослідження імплантації автоматичного дефібрилятора із серцевою ресинхронізуючою терапією) у пацієнтів із СНзФВ і подовженням інтервалу QRS серцева ресинхронізаційна терапія зумовлювала поліпшення за KCCQ-TSS, CSS та OSS на 2,0; 2,0 та 2,4 бала відповідно у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса і не викликала значущого покращення за KCCQ у пацієнтів без блокади лівої ніжки пучка Гіса [19]. Важливо зазначити, що порівняння середніх відмінностей у оцінці за KCCQ між групами адекватно не відображали клінічно значущі зміни в окремих пацієнтів (оскільки ефекти у великих вибірках усереднені). Тому, з клінічної точки зору, інформативнішими є аналізи даних пацієнтів з відповіддю на лікування, у яких оцінюється частка пацієнтів з клінічно значущими змінами (погіршення або поліпшення за KCCQ). Хоча аналізи даних пацієнтів з відповіддю на лікування раніше проводили рідко, величина поліпшення (включаючи NNT) у разі терапії дапагліфлозином при аналізах даних пацієнтів з відповіддю на лікування у дослідженні DAPA-HF також демонструє переваги порівняно з раніше отриманими результатами [16, 17]. Важливо також зазначити, що NNT для клінічно значущого поліпшення за KCCQ, що відмічено у дослідженні DAPA-HF, слід інтерпретувати з урахуванням порівняння пацієнтів, які отримували дапагліфлозин та плацебо (у яких також відзначалося поліпшення стану здоров'я, що узгоджується з «ефективністю плацебо», які спостерігаються у нашому дослідженні, у дослідженні DEFINE-HF з дапагліфлозином і в плацебо контрольованих дослідженнях інших препаратів для лікування СНзФВ) [16]. Враховуючи важливість зменшення тягаря симптомів і функціональних обмежень, а також те, що поліпшення якості життя — ключова мета лікування при СН, яку підкреслюють клінічні рекомендації та нормативні організації, наші висновки забезпечують додаткову підтримку дапагліфлозину як нового препарату для лікування пацієнтів із СНзФВ.

Результати представленої дослідження слід розглядати, враховуючи деякі потенційні обмеження. Оцінка клінічних наслідків (серцево-судинна смерть та погіршення перебігу СН) за терціями значень KCCQ-TSS на вихідному рівні була апостеріорною. Кількість пацієнтів негроїдної раси була порівняно незначною, проте подібною до інших міжнародних досліджень СНзФВ. У незначній частці пацієнтів дані KCCQ були відсутні. Як і в інших дослідженнях, заздалегідь обрані критерії включення і виключення зменшать кількість зарахованих у дослідження госпіталізованих пацієнтів та інших пацієнтів з дуже високим ризиком. Ці обмеження можуть впливати на використання отриманих результатів у ширшій популяції пацієнтів.

## Висновок

У дослідженні DAPA-HF лікування дапагліфлозином знижувало смертність та частоту госпіталізації у зв'язку з СН при різних вихідних показниках KCCQ і зменшувало вираженість симптомів, поліпшувало функціональний статус та якість життя пацієнтів із СНзФВ. Крім того, дапагліфлозин достовірно збільшував частку пацієнтів з незначним, помірним або вираженим поліпшенням стану здоров'я; ці ефекти були клінічно значущими.



## Список використаної літератури

- Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. (2011) Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.*, 8: 30–41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
- Reddy P., Dunn A.B. (2000) The effect of beta-blockers on health-related quality of life in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*, 20: 679–689. doi: 10.1592/phco.20.7.679.35178.
- Lewis E.F., Johnson P.A., Johnson W. et al. (2001) Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant.*, 20: 1016–1024. doi: 10.1016/s1053-2498(01)00298-4.
- Tsevat J., Weeks J.C., Guadagnoli E. et al. (1994) Using health-related quality-of-life information: clinical encounters, clinical trials, and health policy. *J Gen Intern Med.*, 9: 576–582. doi: 10.1007/bf0259287.
- US-FDA (2019) Treatment for Heart Failure: Endpoints for Drug Development Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/treatment-heart-failure-endpoints-drug-development-guidance-industry>).
- McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 381: 1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- AstraZeneca (2019) AstraZeneca Clinical Trials — Disclosure Commitment (<https://astrazenecagrouptrials.pharmacm.com/ST/Submission/Disclosure>).
- McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. (2019) DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 1402–1411. doi: 10.1002/ejhf.1548.
- McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E. et al. (2019) DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 665–675. doi: 10.1002/ejhf.1432.
- Green C.P., Porter C.B., Bresnahan D.R. et al. (2000) Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 35: 1245–1255. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00531-3.
- Cuzick J.A. (1985) Wilcoxon-type test for trend. *Stat. Med.*, 4: 87–90. doi: 10.1002/sim.4780040112.
- Spertus J., Peterson E., Conard M.W. et al. (2005) Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am. Heart J.*, 150: 707–715. doi: 10.1016/j.ahj.2004.12.010.
- Bender R. (2001) Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Control. Clin. Trials*, 22: 102–110. doi: 10.1016/s0197-2456(00)00134-3.
- Dewan P., Jhund P.S., Shen L. et al. (2019) Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas. *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 577–587. doi: 10.1002/ejhf.1347.
- Nassif M.E., Windsor S.L., Tang F. et al. (2019) Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*, 140: 1463–1476. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.
- Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. (2011) Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur. Heart J.*, 32: 2395–2404. doi: 10.1093/eurheartj/ehr343.
- Lewis E.F., Claggett B.L., McMurray J.J.V. et al. (2017) Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ. Heart Fail.*, 10: e003430. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
- Flynn K.E., Piña I.L., Whellan D.J. et al. (2009) Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 301: 1451–1459. doi: 10.1001/jama.2009.457.
- Veazie P.J., Noyes K., Li Q. et al. (2012) Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60: 1940–1944. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.054.

# Резистентність бактерій до хлоргексидину, який використовують у хірургічній стоматології

А.Г. Салманов<sup>1</sup>, Т.П. Бондар<sup>2</sup>, В.Д. Чопчик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

<sup>2</sup>Стоматологічний медичний центр Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

**Анотація.** Антисептичні засоби все частіше використовують для гігієни рук та деколонізації шкіри як ключовий інструмент для профілактики інфекцій, пов'язаних з охороною здоров'я. Хлоргексидин, двовалентний катіонний бігуанід, має широкий спектр активності і є одним з найбільш часто використовуваних місцевих антисептичних засобів. Примітно, що відмічається все більша кількість досліджень, які повідомляють про зниження рівня сприйнятливості до хлоргексидину. На відміну від бактеріальної стійкості до антибіотиків, використання таких параметрів, як мінімальна інгібуюча концентрація, для визначення стійкості до антисептиків, включаючи хлоргексидин, не є простим. Для виявлення зниженої сприйнятливості до хлоргексидину використано низку методів, але, що важливо, немає стандартизованого методу та відсутня єдина думка щодо визначення резистентності до хлоргексидину. У цьому огляді проведено оцінку наявних методів виявлення зниженої сприйнятливості до хлоргексидину та поширеності сили стійкості до інших антимікробних агентів. Було зосереджено увагу на розвитку зниженої сприйнятливості до хлоргексидину та наявності efflux-опосередкованих генів стафілококів, і розглянуто клінічну значимість цього явища. Нарешті, ми виділили питання без відповіді, щоб покращити розуміння цієї нестабільної загрози. Передбачаємо, що клінічне застосування хлоргексидину продовжуватиме збільшуватися, і важливо бути уважним щодо можливості того, що це може призвести до появи нових клонів зі зниженою сприйнятливістю. Невибіркове використання хлоргексидину за відсутності даних про ефективність не слід рекомендувати.

**Ключові слова:** хлоргексидин; інфекція, пов'язана з наданням медичної допомоги; хірургічна стоматологія; патогени; антимікробна резистентність.

## Вступ

Незважаючи на очевидні досягнення медичної науки та впровадження новітніх технологій для діагностики та лікування хворих, кількість випадків інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (ІПМД), у світі не зменшується. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я пов'язують зниження ефективності заходів боротьби з ІПМД з появою та поширенням мікроорганізмів, резистентних до дії протимікробних препаратів, зокрема антисептиків.

Гігієна рук — один із важливих елементів у комплексі заходів, спрямованих на боротьбу з ІПМД. На сьогодні визначено 3 рівні обробки рук медичних працівників для обеззараження: 1) миття рук із застосуванням звичайного твердого чи рідкого мила та проточної води для усунення бруду, пилу, різноманітних органічних речовин, 2) гігієнічна (Європа)/антисептична (США) обробка рук, тобто очищення шкіри рук із використанням протимікробного/бактерицидного мила та води, 3) гігієнічна дезінфекція рук (Європа), яка проводиться із застосуванням засобу на спиртовій основі, що наноситься на суху шкіру рук без води. Для обробки рук перед хірургічним втручанням застосовують 2 методики: а) хірургічне миття (Європа) або хірургічна обробка рук (США), тобто очищення шкіри рук протимікробним милом та водою, б) хірургічна дезінфекція рук (Європа), тобто обробка шкіри рук із застосуванням засобу на спиртовій основі, який наноситься на суху шкіру рук без води [1].

Загальновідомо, що руки медичного персоналу відіграють провідну роль у передачі резистентних штамів мікроорганізмів. У процесі роботи у хірургічному стаціонарі поверхня рук медичного персоналу може бути неодноразово контамінована потенційними мікроорганізмами — збудниками ІПМД. Тому навіть якщо медичний персонал працює в рукавичках, зберігається небезпека інфікування пацієнтів та інших медичних працівників. Руки медичного персоналу — один із основних факторів передачі збудників ІПМД. Тому гігієна рук є одним із важливих елементів у комплексі заходів, спрямованих на боротьбу з ІПМД. Майже 1/3 випадків ІПМД класифікують як такі, яких можна запобігти шляхом дотримання вимог гігієни рук, яка досягається за допомогою ефективних антисептиків [1].

На сьогодні в Україні для гігієни рук використовують безліч антисептиків, серед яких найбільш поширені препарати хлоргексидину; ефективність боротьби з резистентними штамми мікроорганізмів в Україні не вивчено. Це потребує врегулювання заходів щодо попередження поширення резистентних мікроорганізмів на основі світового досвіду з питань гігієни рук.

Мета дослідження: проаналізувати результати наукових досліджень та оцінити ефективність препаратів хлоргексидину в попередженні передачі резистентних бактерій — збудників нозокоміальних інфекцій.

## Об'єкт і методи дослідження

За даними світової літератури, проаналізовано результати наукових досліджень з питань антисептиків, які використовують для забезпечення гігієни рук медичного персоналу відділень хірургічного профілю закладів охорони здоров'я. До огляду включено результати 75 робіт. Пошук матеріалу здійснювали за допомогою всесвітньої мережі Internet в електронних базах даних Medline, PubMed, Всесвітньої організації охорони здоров'я, Національної медичної бібліотеки України та Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського.

## Результати та їх обговорення

Гігієна рук вважається найважливішим елементом контролю ІПМД ще відтоді, коли І. Зіммельвейс встановив вплив цієї процедури на частоту випадків породільної лихоманки [1–4]. Проте рівень дотримання вимог до гігієни рук згідно з даними різних дослідників коливається в межах 16–81%, в середньому 40% [5, 6].

Одним із найбільш поширених антисептиків для гігієни рук медичного персоналу є хлоргексидин, який належить до катіонних бігуанідів та визнаний у якості речовини з протимікробними властивостями в 1954 р. Він існує у формі солі ацетату (діацетату), глюконату та гідрохлориду [7, 8]. Хлоргексидину біглюконат — катіонна речовина, несумісна з детергентами, які включають аніонні групи, з милами, лугами, натрію лаурилсульфатом, натрію карбоксиметилцелюлозою й альгінатом. Сумісний із препарата-



ми, що включають катіонні групи (бензалконію хлорид, центрионію бромід).

Хлоргексидину глюконат для дезінфекції шкіри часто застосовують у концентрації 0,5–0,75% у формі водного розчину або у складі деяких мийних засобів, а також в концентрації 2–4% у складі мийних засобів [9]. Його активність значно знижується за наявності органічних речовин, натуральної кірки, а також кремів для рук, які містять аніонні речовини для утворення емульсії [7, 10, 11]. Втрата активності хлоргексидину може призвести до контамінації 0,1% розчинів, наприклад, різними видами бактерій *Pseudomonas* [12].

Протимікробна активність хлоргексидину залежить від його концентрації. При нижчій концентрації хлоргексидин забезпечує бактеріостатичний вплив на більшість грампозитивних бактерій та на багатьох грамнегативних бактерій [13].

При концентрації хлоргексидину  $\geq 20$  мкг/мл можна очікувати на бактерицидну дію [14]. Фактична ефективна концентрація щодо *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) коливається в межах 0,004–0,4%, при цьому час впливу для знищення клітин також коливається в межах від  $<15$  до  $>360$  хв [15].

Згідно з даними більшості досліджень, концентрація для швидкої інактивації повинна набагато перевищувати рівень мінімальної гальмівної концентрації, що підтверджено для *S. aureus* та *Escherichia coli* (*E. coli*) [16, 17]. У складі рідкого мила хлоргексидин, як правило, використовується в концентрації 4% та забезпечує бактерицидну активність щодо різних грамнегативних та грампозитивних бактерій [18, 19].

Результати суспензійних тестів хлоргексидину (4%), отримані в ході порівняльних досліджень, свідчать про те, що він забезпечує ефективність щодо метицилінрезистентного *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus* — MRSA) меншу, ніж щодо чутливих до метициліну штамів *S. aureus*, через що виникли сумніви в доречності застосування цієї діючої речовини для попередження поширення MRSA [20]. Саме такий результат отримано і при перевірці ентерококів. Суспензійні тести 4% хлоргексидину свідчать про особливо низьку активність щодо різних видів *Enterococcus* та ванкоміцинрезистентних ентерококів (vancomycin-resistant *Enterococcus* — VRE) при усуненні етапу нейтралізації залишкової активності [21].

Порівняно з продуктами для миття рук, які не містять лікарських речовин, засоби з хлоргексидином забезпечують менше скорочення кількості різноманітних бактерій, резистентних до антибіотиків, таких як MRSA, VRE, або резистентних до гентаміцину ентерококів [22]. Порівняно з іншими діючими речовинами хлоргексидин є менш ефективним щодо різних нозокоміальних патогенних мікроорганізмів, ніж бензалконію хлорид або повідон-йод [23].

Є повідомлення про те, що миття рук протягом 1 хв милом, яке містить 4% хлоргексидину, забезпечує на штучно контамінованій шкірі рук середнє зменшення кількості *E. coli* на  $3,08 \log_{10}$  од. [24]. У практичних умовах при штучній контамінації шкіри рук штамми MRSA рідке мило з вмістом хлоргексидину забезпечувало таку саму ефективність, що і звичайне мило [25]. Такий самий результат відмічали при контамінації шкіри рук штамми *S. aureus* [26]. Скорочення в межах  $2,1–3 \log_{10}$  од. відмічали при забрудненні рук різними видами *Klebsiella* після 20-разового миття рук милом, яке містить 4% хлоргексидину [27]. Під впливом хлоргексидину в 4% концентрації кількість резидентної мікрофлори шкіри рук скорочується в межах  $0,35–2,29 \log_{10}$  од. залежно від тривалості експозиції.

У ході іншого клінічного дослідження медичні працівники нейрохірургічного відділення та відділення судинної хірургії оцінювали результати застосування звичайного мила та рідкого мила з 4% вмістом хлоргексидину. Встановлено, що контамінація шкіри рук була вірогідно меншою після використання звичайного мила, ніж при використанні мила з хлоргексидином [28].

Миття рук милом з 4% вмістом хлоргексидину згідно з повідомленням є більш ефективним за показниками зменшення загальної кількості бактерій, ніж милом з 1% вмістом трикло-

зану [29]. За результатами дослідження використання звичайного мила та мила з 4% вмістом хлоргексидину медичними працівниками двох хірургічних відділень визначено, що звичайне мило є вірогідно більш ефективним, ніж мило з хлоргексидином, у зменшенні кількості бактерій на шкірі рук працівників [28].

Після контамінації шкіри рук різними видами *Klebsiella spp.* виявлено скорочення кількості життєздатних штамів на 98% при застосуванні мила з 4% вмістом хлоргексидину, що дорівнює зменшенню майже на  $2 \log_{10}$  од. [26]. Встановлено, що хлоргексидин не усуває з рук MRSA, тоді як знешкодженні грамнегативних бактерій при застосуванні хлоргексидину є дуже ймовірним [28]. Середні показники вмісту резидентної мікрофлори на руках хірургів після 3-хвилинної обробки 4% хлоргексидином знижувалися з  $3,5$  (до операції) до  $3,15 \log_{10}$  од. (після операції) при проведенні операцій тривалістю  $<2$  год. Доведено, що при проведенні операцій тривалістю  $>3$  год 4% хлоргексидин не здатен забезпечити зниження рівня резидентної мікрофлори на початковому рівні ( $4,5$  до та  $5,2$  після операції) [29].

Визначення резистентності до хлоргексидину часто ґрунтується на даних дослідження 1982 р., в ході якого визначали значення мінімальної інгібуючої концентрації (MIK) хлоргексидину відносно 317 клінічних ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Дослідники дійшли висновку, що про резистентність до хлоргексидину свідчить резистентність при MIK  $\geq 50$  мг/л [30].

Резистентність до хлоргексидину різних видів грампозитивних бактерій відмічають нечасто. Не виявлено резистентності до хлоргексидину різних видів *Streptococcus* та *Enterococcus*, тоді як у грамнегативних бактерій, таких як *E. coli*, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Providencia stuartii*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* та *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), резистентність до хлоргексидину спостерігається часто [14, 30–36]. Частота поява резистентних штамів коливається залежно від виду мікроорганізмів. Загалом 84,6% клінічних ізолятів *P. mirabilis* слід вважати резистентними до хлоргексидину. Для інших грамнегативних бактерій цей показник є нижчим [31].

Є повідомлення про набуття резистентності до хлоргексидину штамми *S. aureus*, а також штамми багатьох грамнегативних бактерій, виділених після регулярних промивань сечового міхура розчином, який містив 600 мг хлоргексидину на 1 л, або після додавання хлоргексидину в катетерні мішки пацієнтів із паралічем нижніх кінцівок [19, 37–39]. Деякі з ізолятів характеризувалися дуже високим рівнем резистентності, навіть при MIK  $\geq 500$  мг/л. Резистентність до хлоргексидину притаманна лише госпітальним ізолятам. Перевірка 196 ізолятів грамнегативних бактерій, виділених не в лікарні, не виявила резистентності до хлоргексидину [40].

Високе значення MIK хлоргексидину корелює з низькими показниками зменшення кількості життєздатних бактерій при проведенні суспензійних тестів, що є свідченням потенційної загрози. Відмічається як резистентність до однієї речовини, так і перехресна резистентність до інших знезаражувальних речовин [41]. За результатами дослідження штамів *P. aeruginosa*, виділених у промислових умовах і лікарнях, визначено зв'язок між резистентністю до антибіотиків та хлоргексидину [39]. Тому рекомендують ретельно розглянути можливість виникнення перехресної резистентності до антисептичних засобів і антибіотиків. Різні грамнегативні бактерії, що не викликають бродіння, які виділено зі зразків крові пацієнтів із онкологічними захворюваннями, вдалося позбавити життєздатності розчином, який містив  $>500$  мг хлоргексидину на 1 л [42].

Визначено декілька механізмів розвитку резистентності. Набута резистентність, ймовірно, зумовлена змінами внутрішніх або зовнішніх мембран клітин бактерій, поверхні клітин або клітинної стінки [43–45]. Вона може пояснюватися також наявністю плазмиду, який кодує резистентність до хлоргексидину, здатного до передачі іншим видам бактерій [46]. Зміну вмісту ліпідів або зниження адсорбції антисептичного засобу можна виключити з переліку головних шляхів розвитку резистентності, що доведено результатами дослідження штамів *P. mirabilis* та *S. marcescens*,

виділені у пацієнтів з інфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів, збудниками яких були ці види [47].

Багаторазовий вплив хлоргексидину на бактерії може призводити до їх адаптації, що підвищує рівень резистентності. Цей феномен доведено результатами дослідження *S. marcescens*. Один з прикладів цього явища відмічали при багаторазовому контакті культури з розчинами для контактних лінз, які містили 0,001–0,006% хлоргексидину, після чого клітини *S. marcescens* були здатні до розмноження в дезінфікуючому розчині [48].

Багаторазовий вплив 5 г хлоргексидину на 1 л розчину на клітині *P. aeruginosa* призводив до зростання МІК з <10 до 70 мг/л протягом 6 днів [35]. Такий самий результат виявлено в дослідженні *Pseudomonas stutzeri*, які набували резистентності (МІК 50 мг/л) після 12-денної експозиції [49]. Навіть для *Streptococcus sanguis* відмічено безсумнівне підвищення МІК хлоргексидину після тривалої експозиції [50].

Загалом вищий рівень впливу хлоргексидину в лікарнях призводить до підвищення резистентності [71]. Нещодавно з'явився повідомлення про те, що деякі штами *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Acinetobacter baumannii*, виділені з дозаторів для рідкого мила, здатні до розмноження в рідкому милі, яке містить 2% хлоргексидин, при розведенні 1:2; АТСС штами *Klebsiella pneumoniae* та *Acinetobacter baumannii* розмножувалися і при вищій концентрації [51]. Це повідомлення свідчить про потенційну загрозу для закладів охорони здоров'я.

Резистентність до хлоргексидину може призвести навіть до спалаху нозокоміальних інфекцій. Аналіз причин випадків спалахів ІПМД свідчить про контамінацію розчинів хлоргексидину. Є повідомлення про те, що при використанні медичним персоналом 0,5% розчину хлоргексидину для дезінфекції затискачів для лінзи Хікмана відбулося перенесення адаптованих до хлоргексидину бактерій на внутрішньовенні лінії, що призвело до 12 випадків бактеріємії, 3 з яких були летальними [52].

Під час іншого спалаху контамінація дезінфікуючого розчину мікроорганізмами стала причиною 9 випадків інфекційних уражень за місцем хірургічного втручання [75]. Ризик виникнення ІПМД, збудниками яких є види, резистентні до хлоргексидину, особливо високий при застосуванні антисептичних засобів для рук на основі хлоргексидину у випадках, коли резистентність до хлоргексидину є властивою грамнегативним бактеріям [53].

## Висновок

У результаті аналізу літературних даних встановлено можливість формування резистентності бактерій — збудників ІПМД до препаратів хлоргексидину, який використовують для забезпечення гігієни рук. Незважаючи на наявність значної кількості літературних джерел, найефективніший комплекс заходів щодо боротьби з резистентністю, що базується на доказових даних і може застосовуватися у закладах охорони здоров'я будь-якого типу, визначити не вдалося. Це пояснюється, перш за все, розбіжностями в методах вивчення та результатах, отриманих при застосуванні різних профілактичних заходів. По-друге, відсутність контрольних тестів унеможлиблює порівняння різних заходів або стратегій з контролю за поширенням резистентності до антисептиків. Крім того, інформація, що наводиться у вищезазначеній літературі, має здебільшого описовий і частково експериментальний характер. Тому є доцільними організація та проведення систематичного моніторингу за розвитком і поширенням резистентності мікроорганізмів — збудників ІПМД до препаратів хлоргексидину. Це дозволить внести відповідні зміни до заходів, спрямованих на профілактику передачі резистентних мікроорганізмів через руки медичного персоналу.

## Список використаної літератури

- Салманов А.Г. (2011) Оптимізація забезпечення гігієни рук медичного персоналу хірургічних стаціонарів. Укр. мед. часопис, 2(82): 85–91.
- Haley R.W., Culver D.H., White J.W. et al. (1985) The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am. J. Epidemiol., 121: 182–205. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113990.

- Nystrom B. (1994) Impact of handwashing on mortality in intensive care: examination of the evidence. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 15(7): 435–436. doi: 10.1086/646947.
- Reybrouck G. (1983) Role of hands in the spread of nosocomial infections. J. Hosp. Infect. 4(2): 103–110. doi: 10.1016/0195-6701(83)90040-3.
- Rotter M., Skopec M. (2003) Entwicklung der Händehygiene und die Bedeutung der Erkenntnisse von Ignaz Ph. Semmelweis, p. 1–27. In: G. Kampf (Ed.), Hände-Hygiene im Gesundheitswesen. Springer-Verlag KG, Berlin, Germany.
- Pittet D. (2000) Improving compliance with hand hygiene in hospitals. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 21(6): 381–386. doi: 10.1086/501777.
- Boyce J.M., Pittet D. (2002) Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. Morb. Mortal. Wkly. Rep., 51: 1–45.
- Russell A.D. (1986) Chlorhexidine: antibacterial action and bacterial resistance. Infection, 14(5): 212–215. doi: 10.1007/BF01644264.
- Lowbury E.J., Lilly H.A. (1973) Use of 4 per cent chlorhexidine detergent solution (Hibiscrub) and other methods of skin disinfection. Br. Med. J., 1(5852): 510–515. doi:10.1136/bmj.1.5852.510.
- Lowbury E.J., Lilly H.A., Ayliffe G.A. (1974) Preoperative disinfection of surgeons' hands: use of alcoholic solutions and effects of gloves on skin flora. Br. Med. J., 4(5941): 369–372. doi: 10.1136/bmj.4.5941.369.
- Linton K.B., George E. (1966) Inactivation of chlorhexidine («hibitane») by bark corks. Lancet, 1(7451): 1353–1355. doi: 10.1016/s0140-6736(66)92141-6.
- Walsh B., Blakemore P.H., Drabu Y.J. (1987) The effect of handcream on the antibacterial activity of chlorhexidine gluconate. J. Hosp. Infect., 9(1): 30–33. doi: 10.1016/0195-6701(87)90091-0.
- Burdon D.W., Whitby J.L. (1967) Contamination of hospital disinfectants with *Pseudomonas* species. Br. Med. J., 2(5545): 153–155. doi: 10.1136/bmj.2.5545.153.
- Hammond S.A., Morgan J.R., Russell A.D. (1987) Comparative susceptibility of hospital isolates of gram-negative bacteria to antiseptics and disinfectants. J. Hosp. Infect., 9(3): 255–264. doi: 10.1016/0195-6701(87)90122-8.
- Russell A.D., Day M.J. (1993) Antibacterial activity of chlorhexidine. J. Hosp. Infect., 25(4): 229–238. doi: 10.1016/0195-6701(93)90109-d.
- Richards R.M., Richards J.M. (1979) *Pseudomonas* cepacia resistance to antibacterials. J. Pharm. Sci., 68(11): 1436–1438. doi: 10.1002/jps.2600681127.
- Davies D.J. (1978) Agents as preservatives in eye-drops and contact lens solutions. J. Appl. Bacteriol., 44(3): Sxix–Sxxviii. doi: 10.1111/j.1365-2672.1978.tb04191.x.
- Hiom S.J., Furr J.R., Russell A.D. et al. (1992) Effects of chlorhexidine diacetate on *Candida albicans*, *C. glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. J. Appl. Bacteriol., 72(4): 335–340. doi: 10.1111/j.1365-2672.1992.tb01844.x.
- Ekizoglu M.T., Özalp M., Sultan N. et al. (2003) An investigation of the bactericidal effect of certain antiseptics and disinfectants on some hospital isolates of gram-negative bacteria. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 24(3): 225–227. doi: 10.1086/502194.
- Haley C.E., Marling-Cason M., Smith J.W. et al. (1985) Bactericidal activity of antiseptics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Microbiol., 21(6): 991–992. doi: 10.1128/jcm.21.6.991-992.1985.
- Kampf G., Höfer M., Wendt C. (1999) Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci *in vitro*. J. Hosp. Infect., 42(2): 143–150. doi: 10.1053/jhin.1998.0559.
- Goroncy-Bermes P., Schouten M.A., Voss A. (2001) *In vitro* activity of a nonmedicated handwash product, chlorhexidine, and an alcohol-based hand disinfectant against multiply resistant gram-positive microorganisms. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 22(4): 194–196. doi: 10.1086/503398.
- Shimizu M., Okuzumi K., Yoneyama A. et al. (2002) *In vitro* antiseptic susceptibility of clinical isolates from nosocomial infections. Dermatology, 204 Suppl. 1: 21–27. doi: 10.1159/000057720.
- Guilhermetti M., Hernandes S.E., Fukushige Y. et al. (2001) Effectiveness of hand-cleansing agents for removing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from contaminated hands. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 22(2): 105–108. doi: 10.1086/501872.
- Huang Y., Oie S., Kamiya A. (1994) Comparative effectiveness of hand-cleansing agents for removing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from experimentally contaminated fingertips. Am. J. Infect. Control., 22(4): 224–227. doi: 10.1016/0196-6553(94)99000-x.
- Voss A., Goroncy-Bermes P. (2000) Elimination and post-disinfection transmission of *Staphylococcus aureus* from experimentally contaminated hands. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 21: 106.
- Casewell M., Phillips I. (1977) Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. Br. Med. J., 2(6098): 1315–1317. doi:10.1136/bmj.2.6098.1315.
- Marena C., Lodola L., Zecca M. et al. (2002) Assessment of handwashing practices with chemical and microbiological methods: preliminary results from a prospective crossover study. Am. J. Infect. Control., 30(6): 334–340. doi: 10.1067/mic.2002.125809.

29. Bryce E.A., Spence D., Roberts F.J. (2001) An in-use evaluation of an alcohol-based pre-surgical hand disinfectant. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 22(10): 635–639. doi: 10.1086/501835.
30. Nakahara H., Kozukue H. (1982) Isolation of chlorhexidine-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from clinical lesions. *J. Clin. Microbiol.*, 15(1): 166–168. doi:10.1128/jcm.15.1.166-168.1982.
31. Barry A.L., Fuchs P.C., Brown S.D. (1999) Lack of effect of antibiotic resistance on susceptibility of microorganisms to chlorhexidine gluconate or povidone iodine. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 18(12): 920–921. doi: 10.1007/s100960050434.
32. Järvinen H., Tenovuoto J., Huovinen P. (1993) *In vitro* susceptibility of *Streptococcus mutans* to chlorhexidine and six other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37(5): 1158–1159. doi:10.1128/AAC.37.5.1158.
33. Nakahara H., Kozukoe H. (1981) Chlorhexidine resistance in *Escherichia coli* isolated from clinical lesions. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A.*, 251(2): 177–184.
34. Ismaeel N., El-Moug T., Furr J.R. et al. (1986) Resistance of *Providencia stuartii* to chlorhexidine: a consideration of the role of the inner membrane. *J. Appl. Bacteriol.*, 60: 361–367. doi: 10.1111/j.1365-2672.1986.tb01744.x.
35. Thomas L., Maillard J.Y., Lambert R.J. et al. (2000) Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a «residual» concentration. *J. Hosp. Infect.*, 46: 297–303. doi: 10.1053/jhin.2000.0851.
36. Martone W.J., Tablan O.C., Jarvis W.R. (1987) The epidemiology of nosocomial epidemic *Pseudomonas cepacia* infections. *Eur. J. Epidemiol.*, 3: 222–232. doi: 10.1007/BF00149728.
37. Lannigan R., Bryan L.E. (1985) Decreased susceptibility of *Serratia marcescens* to chlorhexidine related to the inner membrane. *J. Antimicrob. Chemother.*, 15: 559–565. doi: 10.1093/jac/15.5.559.
38. Baillie L. (1987) Chlorhexidine resistance among bacteria isolated from urine of catheterized patients. *J. Hosp. Infect.*, 10: 83–86. doi: 10.1016/0195-6701(87)90037-5.
39. Stickler D.J., Clayton C.L., Chawla J.C. (1987) The resistance of urinary tract pathogens to chlorhexidine bladder washouts. *J. Hosp. Infect.*, 10: 28–39. doi: 10.1016/0195-6701(87)90029-6.
40. Walker E.M., Lowes J.A. (1985) An investigation into *in vitro* methods for the detection of chlorhexidine resistance. *J. Hosp. Infect.*, 6: 389–397. doi: 10.1016/0195-6701(85)90055-6.
41. Freney J., Husson M.O., Gavini F. et al. (1988) Susceptibilities to antibiotics and antiseptics of new species of the family *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32(6): 873–876. doi: 10.1128/AAC.32.6.873.
42. Chawner J.A., Gilbert P. (1989). Interaction of the bisbiguanides chlorhexidine and alexidine with phospholipid vesicles: evidence for separate modes of action. *J. Appl. Bacteriol.*, 66: 253–258. doi: 10.1111/j.1365-2672.1989.tb02476.x.
43. Lambert R.J., Joynson J., Forbes B. (2001) The relationship and susceptibilities of some industrial laboratory and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to some antibiotics and biocides. *J. Appl. Microbiol.*, 91: 972–984. doi: 10.1046/j.1365-2672.2001.01460.x.
44. Higgins C.S., Murtough S.M., Williamson E. et al. (2001) Resistance to antibiotics and biocides among nonfermenting gram-negative bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.*, 7: 308–315. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00253.x.
45. el Moug T., Rogers T.D., Furr J.R. et al. (1985) Antiseptic-induced changes in the cell surface of a chlorhexidine-sensitive and a chlorhexidine-resistant strain of *Providencia stuartii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 16: 685–689. doi: 10.1093/jac/16.6.685.
46. Tattawasart U., Hann A.C., Maillard J.-Y. et al. (2000) Cytological changes in chlorhexidine-resistant isolates of *Pseudomonas stutzeri*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 45: 145–152. doi: 10.1093/jac/45.2.145.
47. Yamamoto T., Tamura Y., Yokota T. (1988) Antiseptic and antibiotic resistance plasmid in *Staphylococcus aureus* that possesses ability to confer chlorhexidine and acrinol resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32: 932–935. doi: 10.1128/AAC.32.6.932.
48. Okuda T., Endo N., Osada Y. et al. (1984) Outbreak of nosocomial urinary tract infections caused by *Serratia marcescens*. *J. Clin. Microbiol.*, 20(4): 691–695. doi:10.1128/jcm.20.4.691-695.1984.
49. Gandhi P.A., Sawant A.D., Wilson L.A. et al. (1993) Adaption and growth of *Serratia marcescens* in contact lens disinfectant solutions containing chlorhexidine gluconate. *Appl. Environ. Microbiol.*, 59(1): 183–188. doi:10.1128/aem.59.1.183-188.1993.
50. Tattawasart U., Maillard J.-Y., Furr J.R. et al. (1999) Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *J. Hosp. Infect.*, 42: 219–229. doi: 10.1053/jhin.1999.0591.
51. Westergren G., Emilson C.-G. (1980) *In vitro* development of chlorhexidine resistance in *Streptococcus sanguis* and its transmissibility by genetic transformation. *Scand. J. Dent. Res.*, 88(3): 236–243. doi: 10.1111/j.1600-0722.1980.tb01220.x.
52. Brooks S.E., Walczak M.A., Hameed R. et al. (2002) Chlorhexidine resistance in antibiotic-resistant bacteria isolated from the surfaces of dispensers of soap containing chlorhexidine. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 23(11): 692–695. doi: 10.1086/501996.
53. Kampf G., Kramer A. (2004) Epidemiologic Background of Hand Hygiene and Evaluation of the Most Important Agents for Scrubs and Rubs. *Clin. Microbiol. Rev.*, 17(4): 863–893. doi: 10.1128/CMR.17.4.863-893.2004.

## Bacterial resistance to chlorhexidine in surgical dentistry

A.G. Salmanov<sup>1</sup>, T.P. Bondar<sup>2</sup>, V.D. Chopchik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bohomolets National Medical University Center of Dental Medicine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Antiseptic agents are increasingly used for hand hygiene and skin decolonization as key tools for the prevention of healthcare-associated infections. Chlorhexidine, a divalent, cationic biguanide, has a broad spectrum of activity and is one of the most frequently used topical antiseptic agents. Notably, there are an increasing number of prevalence studies that report reduced levels of susceptibility to chlorhexidine. In contrast to bacterial resistance to antibiotics, using parameters such as the minimum inhibitory concentration to define resistance to antiseptics, including chlorhexidine, is not straightforward. A range of methods have been used for the detection of reduced susceptibility to chlorhexidine, but, importantly, there is no standardized method and no consensus on the definition of chlorhexidine resistance. In this review we have assessed the methods available for the detection of reduced susceptibility to chlorhexidine and the prevalence of coresistance to other antimicrobial agents. We have focused on the development of reduced susceptibility to chlorhexidine and the presence of efflux-mediated resistance genes in *staphylococci*, and have reviewed the clinical significance of this phenomenon. Lastly, we have identified unanswered questions to further our understanding of this emergent threat. We anticipate that clinical use of chlorhexidine will continue to increase, and it will be important to be alert to the possibility that this may lead to the emergence of new clones with reduced susceptibility. Indiscriminate chlorhexidine use in the absence of efficacy data should be discouraged.

**Key words:** chlorhexidine; infection associated with the provision of medical care; surgical dentistry; pathogens; antimicrobial resistance.

### Відомості про авторів:

Салманов Айдин Гурбанович — доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідної лабораторії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.  
Бондар Тарас П. — хірург-стоматолог відділення хірургічної стоматології Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.  
Чопчик Віталій Д. — доктор медичних наук, професор, завідувач відділення хірургічної стоматології Стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Салманов Айдин Гурбанович  
04112, Київ, вул. Дорогожичька, 9  
E-mail: mozsago@gmail.com

### Information about the authors:

Salmanov Aidyn G. — MD, Dr. Sc., Full Professor, Head of the Scientific Research Laboratory of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.  
Bondar Taras P. — Surgeon Dentist of Surgical Dentistry Department of Bohomolets National Medical University Center of Dental Medicine, Kyiv, Ukraine.  
Chopchik Vitaly D. — MD, Dr. Sc., Professor, Head of Surgical Dentistry Department of Bohomolets National Medical University Center of Dental Medicine, Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Aidyn Salmanov  
04112, Kyiv, Dorozhychytska St., 9  
E-mail: mozsago@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 03.11.2021

Прийнято до друку/Accepted: 05.11.2021



# Тривожні та депресивні розлади у хворих на системний червоний вовчак

С.О. Макаров

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

**Анотація.** Стаття присвячена вивченню розладів емоційно-вольової сфери, зокрема тривожного та депресивного розладів, у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ). Афективні порушення є одними з найбільш поширених проявів СЧВ, що асоційовані з низкою інших клінічних факторів та суттєво впливають на якість життя хворих. **Мета:** вивчити поширеність та характеристики депресивних і тривожних симптомів у хворих на СЧВ. **Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктом дослідження були емоційно-вольові порушення, зокрема тривожні та депресивні прояви, у хворих на СЧВ. Оцінку емоційно-вольової сфери проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory — BDI) та шкали тривожності Спілберґера — Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory — STAI). Обробку даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики. **Результати.** Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ. Усі хворі пройшли тестування задля оцінки психоемоційного статусу з використанням HADS, BDI, STAI. В усіх пацієнтів групи порівняння визначено нормальний рівень як тривожності, так і депресії, тоді як у основній групі у 63,0% обстежених діагностували клінічно виражену тривогу (>11 балів за HADS), а у 57,4% — клінічно виражену депресію. Середній рівень депресії, що визначали за шкалою BDI, становив у хворих основної групи 17,0 (9,0; 21,0) балів, тоді як у пацієнтів групи порівняння — 17,0 (9,0; 21,0) балів ( $p < 0,001$ ). Між групами дослідження виявлено статистично значущі розбіжності за показниками як особистісної, так і ситуативної тривожності з переважанням показників у основній групі дослідження: 20,0 (17,0; 24,0) балів порівняно з 15,5 (14,0; 18,0) бала та 39,0 (28,0; 52,0) балів порівняно з 25,0 (14,0; 29,0) балами відповідно ( $p < 0,01$ ). **Висновок.** Поширеність тривожних і депресивних розладів є високою у пацієнтів із СЧВ. Своєчасне виявлення та лікування цих проявів повинно бути одним із пріоритетних напрямків роботи ревматологів, неврологів і психіатрів, оскільки ці розлади асоційовані з низкою інших факторів, що також потребують уваги лікарів і значно знижують якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, тривога, депресія, шкала депресії Бека, Госпітальна шкала тривоги та депресії, опитувальник Спілберґера — Ханіна.

## Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) — аутоімунне хронічне захворювання, що характеризується мультиорганичним ураженням і уражує переважно осіб молодого віку жіночої статі [1–3]. Клінічна картина захворювання являє собою значне розмаїття симптомів та проявів, що мають різні патогенетичні механізми, більшість з яких недостатньо з'ясовані.

Ураження центральної та периферичної нервової системи та асоційовані з ними неврологічні та нейропсихіатричні прояви традиційно узагальнюють терміном «нейропсихіатричний системний червоний вовчак» (НСЧВ). Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology) включила в цей термін 19 клінічних синдромів [4].

Поширеність нейропсихіатричної симптоматики у пацієнтів із СЧВ коливається в межах 12–95% [5]. Тривожні та депресивні розлади — одні з найпоширеніших проявів НСЧВ. Встановлено, що їх поширеність серед пацієнтів із СЧВ майже у 2 рази більша, ніж у загальній популяції [6–9]. Поширеність депресивних розладів у пацієнтів із СЧВ коливається в межах 2,1–78,6%, тривожних розладів — 2,9–84,9% [10–13].

За численними даними, ці два прояви значно впливають на загальний стан пацієнта та суттєво погіршують якість його життя [11, 14, 15]. Так, встановлено, що тривожність та депресія у пацієнтів із СЧВ пов'язані з такими факторами, як наявність шкірних проявів захворювання [16], підвищена втомлюваність та більш високий рівень болю [17], більш високий ступінь активності хвороби [18–20], нещодавно встановлений діагноз «системний червоний вовчак» [16]. Беручи це до уваги, можна стверджувати, що своєчасне виявлення та лікування цих проявів є одним із важливих підходів у тактиці ведення таких пацієнтів.

Мета дослідження: вивчити поширеність та характеристики депресивних і тривожних симптомів у хворих на СЧВ.

## Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження були емоційно-вольові порушення, зокрема тривожні та депресивні прояви, у хворих на СЧВ.

Усім хворим проводили поглиблене клініко-неврологічне та нейропсихологічне дослідження. Оцінку емоційно-вольової сфери проводили за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS), шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory — BDI) та шкали тривожності Спілберґера — Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory — STAI). Обробку даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики.

HADS — широко вживаний простий скринінговий метод виявлення тривожності та депресії, який розроблений A.S. Zigmond та R.P. Snaith у 1983 р. для пацієнтів соматичних стаціонарних відділень [21]. Шкала розділена на 2 частини, які присвячені проявам тривоги та депресії відповідно. Інтерпретація результатів базується на сумарній кількості балів, яку набирає пацієнт за цими двома розділами окремо. Виділяють три параметри значень:

- 0–7 балів — норма;
- 8–10 балів — субклінічно виражена тривога/депресія;
- $\geq 11$  балів — клінічно виражена тривога/депресія.

BDI — опитувальник, розроблений і запропонований для використання A.T. Beck та співавторами у 1961 р. [22]. Він містить визначений набір скарг, характеристик та симптомів депресії, що мають найбільш велике значення та які пред'являють пацієнти з депресією найчастіше. Анкета включає 21 категорію скарг і симптомів, що складається з декількох (4–5) тверджень, які відповідають різним проявам депресії. Залежно від ступеня вираженості симптому кожному твердженню присвоєно значення від 0 до 3. Категорії 1–13 характеризують когнітивно-афективні прояви депресії, категорії 14–21 — соматичні прояви. Інтерпретація результатів базується на загальній сумі балів і має наступні параметри значень:

- 0–9 — відсутність депресії;
- 10–15 — легка депресія;
- 16–19 — помірна депресія;
- 20–29 — виражена депресія;
- 30–63 — тяжка депресія.

STAI — шкала, розроблена C.D. Spielberger та співавторами у 1980 р. для оцінки тривожності [23] та адаптована російською

мовою Ю.Л. Ханіним (тому на теренах пострадянських країн використовують назву «шкала Спілберґера — Ханіна»). STAI складається з двох частин: шкали особистісної тривожності та шкали ситуативної тривожності. Опитувальник складається з 20 тверджень, що характеризують тривожність як психічну реакцію, та 20 тверджень, що характеризують тривожність як рису особистості. За результатами обстеження виділяють наступні параметри значень:

- <30 балів — низький рівень тривожності;
- 31–45 балів — помірна тривожність;
- ≥46 балів — висока тривожність.

## Результати

Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ, що проходили лікування у відділеннях ревматології та нефрології КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР» протягом 2018–2021 рр., яке включало повне клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування, лабораторне та радіологічне дослідження.

Особи жіночої статі становили більшість обстежених пацієнтів (85,9% — 55 хворих), частка осіб чоловічої статі становила 14,1% (9 хворих). Середній вік хворих — 39,47±11,50 року, середній вік встановлення діагнозу — 29,75±9,03 року.

Неврологічна симптоматика виявлена у 54 (84,38%) обстежених. Ці пацієнти склали основну групу дослідження (1-ша група). 10 (15,62%) пацієнтів, у яких не виявлено вищезазначеної симптоматики, увійшли у групу контролю (2-га група).

Усі хворі пройшли тестування задля оцінки психоемоційного статусу з використанням HADS, BDI, STAI.

Опитування показали, що скарги, які зазвичай пред'являють пацієнти для описання тривожного або депресивного стану, були одними з найпоширеніших. Так, скарги на тривожність висловлювали 37 (57,8%) (45,7; 49,9), пригніченість настрою — 35 (54,7%) (42,5; 66,9), плаксивість — 20 (31,2%) (19,9; 42,6) обстежених. Стормованість, яка, за даними деяких авторів, є проявом, що часто асоційований з тривогою та депресією [17], була найпоширенішою скаргою: її висловлювали 42 (65,6%) (54,0; 77,2) обстежених.

Оцінку рівня тривожності та депресії за шкалою HADS у обстежених хворих на СЧВ наведено у табл. 1.

Між дослідженими групами за тестом HADS виявлено розбіжності ( $p < 0,001$ ) за середнім рівнем як тривожності, так і депресії, із суттєвим переважанням середніх балів в основній групі дослідження (рис. 1).

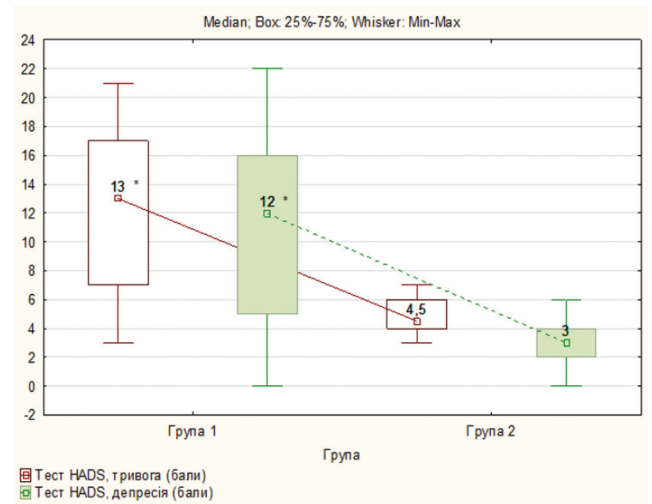
В усіх обстежених пацієнтів групи порівняння визначено нормальний рівень як тривожності, так і депресії, тоді як в основній групі у 63,0% обстежених діагностували клінічно ви-

**Таблиця 1** Оцінка рівня тривожності та депресії у обстежених хворих на СЧВ за шкалою HADS

HADS	Усі обстежені, n=64	1-ша група, n=54	2-га група, n=10	p
Рівень тривожності за HADS Me (25%; 75%)	12,0 (6,0; 16,0)	13,0 (7,0; 17,0)	4,5 (4,0; 6,0)	<0,001
<b>Розподіл за рівнем тривожності за HADS, n (%)</b>				
Норма (0–7 балів)	27 (42,2)	17 (31,5)	10 (100)	
Субклінічна тривожність (8–10 балів)	3 (4,7)	3 (5,6)	0 (0)	<0,001*
Клінічна тривожність (>11 балів)	34 (53,1)	34 (63)	0 (0)	
Рівень депресії за HADS Me (25%; 75%)	10,0 (4,0; 15,0)	12,0 (5,0; 16,0)	3,0 (2,0; 4,0)	<0,001
<b>Розподіл за рівнем депресії за HADS, n (%)</b>				
Норма (0–7 балів)	28 (43,8)	18 (33,3)	10 (100)	
Субклінічна депресія (8–10 балів)	5 (7,8)	5 (9,3)	0 (0)	=0,005*
Клінічна депресія (>11 балів)	31 (48,4)	31 (57,4)	0 (0)	
Рівень депресії за BDI Me (25%; 75%)	15,5 (8,0; 21,0)	17,0 (9,0; 21,0)	7,0 (4,0; 8,0)	<0,001

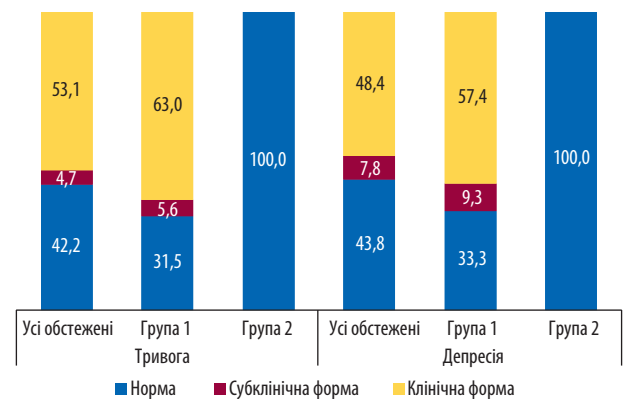
p — розбіжності між групами за критерієм критерій Манна — Уїтні (U); \*розбіжності між розподілом за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

**Рисунок 1** Оцінка рівня тривожності та депресії у обстежених хворих за шкалою HADS у групах дослідження (середні бали — медіана, інтерквартильний розмах та мінімальне і максимальне значення)



\* $p < 0,001$  за критерієм критерій Манна — Уїтні (U) порівняно з 2-ю групою.

**Рисунок 2** Розподіл обстежених хворих за рівнем тривожності та депресії за шкалою HADS у групах дослідження (%)



ражену тривожу (>11 балів за HADS), а у 57,4% — клінічно виражену депресію (рис. 2).

Середній рівень депресії, яку визначали за шкалою BDI, становив у хворих основної групи 17,0 (9,0; 21,0) балів, тоді як у пацієнтів групи порівняння — 17,0 (9,0; 21,0) балів ( $p < 0,001$ ).

Як і за шкалою HADS, так і за шкалою BDI, у хворих 2-ї групи не визначали депресивного стану, тоді як у хворих 1-ї групи за шкалою BDI у 24,1% виявлено помірну, у 33,3% — виражену та у 1 хворого — тяжку депресію. Лише у 1/3 хворих основної групи (31,5%) була відсутня депресивна симптоматика (табл. 2).

Оцінка рівня тривожності показала (табл. 3, рис. 3), що у більшості пацієнтів (92,2%) рівень особистісної тривожності був низьким (<30 балів) і в середньому становив 19,5 (16,0; 23,0) балів. Показники реактивної тривожності у більшості випадків були низькими (37,5%) або помірними (31,3%), в середньому становили 37,5 (27,0; 51,0) бала. Зазначимо, що рівень ситуативної тривожності перевищував рівень особистісної тривожності у групах дослідження та в цілому серед усіх обстежених ( $p < 0,01$  за Т-критерієм Вілкоксона).

Між групами дослідження виявлено статистично значущі розбіжності за показниками як особистісної, так і ситуативної тривожності із переважанням показників у основній групі дослідження: 20,0 (17,0; 24,0) балів порівняно з 15,5 (14,0; 18,0) бала та 39,0 (28,0; 52,0) балів порівняно з 25,0 (14,0; 29,0) балами відповідно ( $p < 0,01$ ).

У хворих 1-ї групи визначали переважно помірний (35,2%) та високий (37,0%) рівні реактивної тривожності, тоді як у 2-ї — низький (90,0%) зі статистично значущими розбіжностями між групами ( $p = 0,001$ ).

Таблиця 2 Оцінка рівня депресії у обстежених хворих на СЧВ за BDI

BDI	Усі обстежені, n=64	1-ша група, n=54	2-га група, n=10	p
Рівень депресії за BDI Me (25%; 75%)	15,5 (8,0; 21,0)	17,0 (9,0; 21,0)	7,0 (4,0; 8,0)	<0,001
<b>Розподіл за рівнем депресії за BDI, n (%)</b>				
Депресія відсутня (0–9 балів)	27 (42,2)	17 (31,5)	10 (100)	
Легка («субклінічна») депресія (10–15 балів)	5 (7,8)	5 (9,3)	0 (0)	
Помірна депресія (16–19 балів)	13 (20,3)	13 (24,1)	0 (0)	=0,003*
Середньої тяжкості (виражена) депресія (20–29 балів)	18 (28,1)	18 (33,3)	0 (0)	
Тяжка депресія (≥30 балів)	1 (1,6)	1 (1,9)	0 (0)	

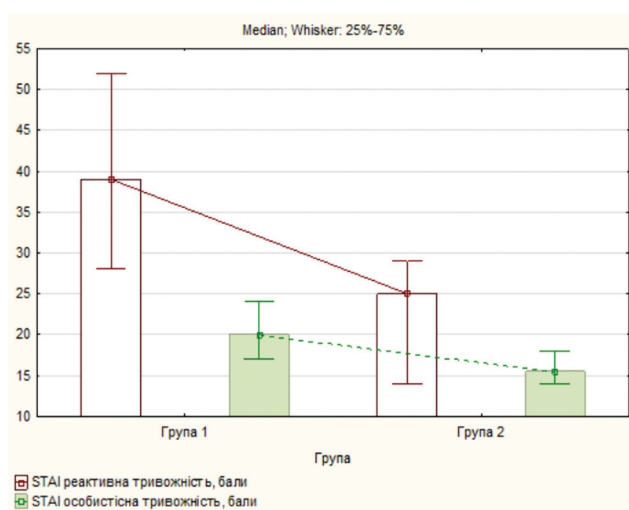
p — розбіжності між групами за критерієм критерій Манна — Уїтні (U); \*розбіжності між розподілом за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Таблиця 3 Оцінка рівня реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності у хворих на СЧВ за STAI

STAI	Усі обстежені, n=64	1-ша група, n=54	2-га група, n=10	p
Реактивна тривожність Me (25%; 75%)	37,5 (27,0; 51,0)	39,0 (28,0; 52,0)	25,0 (14,0; 29,0)	<0,001
<b>Розподіл за вираженістю рівня реактивної тривожності, n (%)</b>				
Низький (<30 балів)	24 (37,5)	15 (27,8)	9 (90,0)	
Помірний (31–44 бали)	20 (31,3)	19 (35,2)	1 (10,0)	=0,001*
Високий (≥45 балів)	20 (31,3)	20 (37,0)	0 (0)	
Особистісна тривожність Me (25%; 75%)	19,5 (16,0; 23,0)	20,0 (17,0; 24,0)	15,5 (14,0; 18,0)	=0,003
<b>Розподіл за вираженістю рівня особистісної тривожності, n (%)</b>				
Низький (<30 балів)	59 (92,2)	49 (90,7)	10 (100,0)	
Помірний (31–44 бали)	2 (3,1)	2 (3,7)	0 (0)	=0,605*
Високий (≥45 балів)	3 (4,7)	3 (5,6)	0 (0)	

p — розбіжності між групами за критерієм критерій Манна — Уїтні (U); \*розбіжності між розподілом за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Рисунок 3 Середні бали реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності у хворих на СЧВ за шкалою STAI за групами дослідження (медіана та інтерквартильний розмах)



У розподілі за вираженістю рівня особистісної тривожності розбіжностей між групами не виявлено ( $p>0,05$ ), у обстежених обох груп визначали переважно низький рівень тривожності.

Результати обстеження за вищенаведеними тестами корелюють між собою сильними та середньої сили зв'язками. Найпотужніші зв'язки виявлено між показниками депресії за шкалою BDI та депресією за шкалою HADS ( $r_s=0,95$ ;  $p<0,001$ ), між депресією

та тривогою за шкалою HADS ( $r_s=0,86$ ;  $p<0,001$ ), між тривогою за шкалою HADS та депресією за шкалою BDI ( $r_s=0,87$ ;  $p<0,001$ ).

## Обговорення

Тривожні та депресивні розлади — одні з найпоширеніших клінічних проявів НСЧВ.

Нейропсихологічне обстеження з використанням HADS і BDI показало високу поширеність клінічно вираженої тривоги та депресії як серед загальної кількості, так і серед пацієнтів із НСЧВ (1-ша група), тоді як серед пацієнтів 2-ї групи ці прояви не відмічалися. Ці результати корелюють з даними інших досліджень, проте зазначимо, що отримані нами дані дещо перевищують зазначені в літературі [8].

Результати обстеження за STAI показали загалом в обох групах низький рівень особистісної тривожності та високий рівень ситуативної тривожності (зі статистично значущим переважанням показників у 1-й групі).

## Висновок

Поширеність тривожних і депресивних розладів є високою у пацієнтів із СЧВ. Своєчасне виявлення та лікування цих проявів повинно бути одним із пріоритетних напрямків роботи ревматологів, неврологів і психіатрів, оскільки ці розлади асоційовані з низкою інших факторів, що також потребують уваги лікарів і значно знижують якість життя пацієнтів.

## Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

## Назва та номер державної реєстрації наукової теми

Робота є фрагментом виконання теми науково-дослідної роботи кафедри неврології державного закладу «Дніпропетровська медицина академія МОЗ України» «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № державної реєстрації 0119U000001.

Робота виконана в рамках дисертаційної роботи «Особливості порушень нервової системи та їх автоімунні маркери у хворих на системний червоний вовчак».

## Список використаної літератури

- Makarov S.O. (2018) Nervous system impairment under systemic lupus erythematosus: pathogenesis aspects, prevalence and views on clinical manifestations classification. *Ukr. Neurol. J.*, 2: 25–29.
- González L.A., Ugarte-Gil M.F., Alarcón G.S. (2021) Systemic lupus erythematosus: The search for the ideal biomarker. *Lupus*, 30(2): 181–203.
- Makarov S.O. (2021) Structure of neurological manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Bull. Probl. Biol. Med.*, 159(2): 90–93.
- Liang M.H., Corzilius M., Bae S.C. et al (1999) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis rheum.*, 42(4): 599–608.
- Jeltsch-David H., Muller S. (2014) Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat. Rev. Neurol.*, 10(10): 579–596.
- Kheirandish M., Faezi S.T., Paragomi P. et al. (2015) Prevalence and severity of depression and anxiety in patients with systemic lupus erythematosus: An epidemiologic study in Iranian patients. *Mod. Rheumatol.*, 25(3): 405–409.
- Moustafa A.T., Moazzami M., Engel L. et al. (2020) Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *In Semin Arthritis Rheum.*, 50(1): 84–94.
- Zhang L., Fu T., Yin R., Zhang Q., Shen B. (2017) Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 17(1): 1–14.
- Bachen E.A., Chesney M.A., Criswell L.A. (2009) Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 61(6): 822–829.
- Seawell A.H., Danoff-Burg S. (2005) Body image and sexuality in women with and without systemic lupus erythematosus. *Sex Roles*, 53(11): 865–876.
- Hanly J.G., Su L., Urowitz M.B. et al (2015) Mood disorders in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheumatol.*, 67(7): 1837–1847.
- Brey R.L., Holliday S.L., Saklad A.R. et al. (2002) Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*, 58(8): 1214–1220.
- Yilmaz-Oner S., Oner C., Dogukan F.M. et al. (2015) Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 33(3): 360–365.



14. Ainiola H., Loukkola J., Peltola J. et al. (2001) The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 57(3): 496–500.
15. Tisseverasinghe A., Peschken C., Hitchon C. (2018) Anxiety and mood disorders in systemic lupus erythematosus: current insights and future directions. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 20(12): 1–11.
16. Huang X., Magder L.S., Petri M. (2014) Predictors of incident depression in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 41(9): 1823–1833.
17. Figueiredo-Braga M., Cornaby C., Cortez A. et al. (2018) Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: the crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine*, 97(28).
18. McCormick N., Trupin L., Yelin E.H., Katz P.P. (2018) Socioeconomic predictors of incident depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.*, 70(1): 104–113.
19. Uguz F., Kucuk A., Cicek E. et al. (2013) Mood, anxiety and personality disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Compr. Psychiatry*, 54(4): 341–345.
20. Tay S.H., Cheung P.P.M., Mak A. (2015) Active disease is independently associated with more severe anxiety rather than depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(13): 1392–1399.
21. Zigmond A.S., Snaith R.P. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 67(6): 361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
22. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 4(6): 561–571.
23. Spielberger C.D., Vagg P.R., Barker L.R. et al. (1980) The factor structure of the state-trait anxiety inventory. *Stress and anxiety*, 7: 95–109.

## Anxiety and depressive disorders in patients with systemic lupus erythematosus

**S.O. Makarov**

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Abstract.** The article is devoted to the study of disorders of the emotional-volitional sphere, in particular, anxiety and depressive

disorders, in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Affective disorders are one of the most common manifestations of SLE, which are associated with a number of other clinical factors and have a significant impact on the quality of life of patients. **Aim:** to study the prevalence and characteristics of depressive and anxiety symptoms in SLE patients. **Object and research methods.** The object of the research was emotional disorders, in particular, anxious and depressive manifestations of SLE patients. The emotional-volitional sphere was assessed using the hospital anxiety and depression scale (HADS), the Beck depression scale (BDI), and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Data processing was carried out by methods of parametric and nonparametric statistics. **Results.** An advanced examination of 64 patients was performed. All patients in the comparison group had a normal level of both anxiety and depression, while in the main group, 63.0% of the examined patients were diagnosed with clinically severe anxiety (>11 points according to HADS), and 57.4% had clinically severe depression. The average level of depression, as determined by the BDI, was 17.0 (9.0; 21.0) points in the patients of the main group, while in the comparison group it was 17.0 (9.0; 21.0) points ( $p < 0.001$ ). Between the study groups, statistically significant discrepancies were revealed in terms of both personal and situational anxiety with a predominance of indicators in the main study group: 20.0 (17.0; 24.0) points compared to 15.5 (14.0; 18.0) points and 39.0 (28.0; 52.0) points compared to 25.0 (14.0; 29.0) points, respectively ( $p < 0.01$ ). **Conclusions.** The prevalence of anxiety and depressive disorders is high in patients with SLE. Timely identification and treatment of these manifestations should be one of the priority areas of work for rheumatologists, neurologists and psychiatrists, since these disorders are associated with a number of other factors that also require the attention of doctors and significantly reduce the quality of life of patients.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, anxiety, depression, Beck Depression Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, State-Trait Anxiety Inventory.

### Відомості про автора:

Макаров Сергій Олександрович — асистент кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Макаров Сергій Олександрович  
49044, Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9  
E-mail: makarov295062@gmail.com

### Information about the author:

Makarov Serhii O. — Assistant Professor of Department of Neurology of the Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

### Address for correspondence:

Serhii Makarov  
49044, Dnipro, Volodymyr Vernadsky str., 9  
E-mail: makarov295062@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 26.11.2021

Прийнято до друку/Accepted: 30.11.2021

# Досвід використання фототерапії при лікуванні атипових форм червоного плоского лишая

**М.М. Чемерис, А.А. Дехтярчук**

Медичний центр «Новодерм», Львів, Україна

**Анотація.** Червоний плоский лишай — одне з найпоширеніших захворювань у дерматології. За останні десятиліття зросла захворюваність на цю патологію. Одним із високоефективних методів лікування на сьогодні є використання фототерапії в комплексному лікуванні цього захворювання.

**Ключові слова:** фототерапія, хронічні дерматози, червоний плоский лишай, лікування атипових форм червоного плоского лишая.



М.М. Чемерис



А.А. Дехтярчук

## Вступ

На сьогодні однією з актуальних проблем в дерматології є лікування хронічних дерматозів, зокрема червоного плоского лишая (ЧПЛ).

ЧПЛ — хронічне рецидивуюче папуло-сквамозне захворювання шкіри, що характеризується появою характерних дрібних плоских дискретно розташованих папул фіолетового кольору з полігональними обрисами, які можуть зливатися в щільні бляшки з лусочками на поверхні, часто супроводжуватися ураженням слизової оболонки порожнини рота або геніталій [1–3].

Протягом останніх років зростають рівень захворюваності та поширеність ЧПЛ, частка атипових і тяжких форм з резистентністю до лікування та зменшенням тривалості періоду ремісії.

**Етіологія** захворювання невідома. У 10% пацієнтів позитивний сімейний анамнез. Провокуючі фактори виникнення ЧПЛ наступні:

- загострення загальносоматичної патології;
- несановані вогнища інфекції (хронічний тонзиліт, гайморит тощо);
- інфекційні захворювання (зокрема вірусний гепатит В і С);
- психоемоційні навантаження.

**Епідеміологія.** За даними різних авторів, частка хворих на значений дерматоз становить 0,8–2,7% усіх захворювань шкіри і 7–10% захворювань слизової оболонки порожнини рота. Зазвичай захворювання відмічають у віці 30–60 років, жінки хворіють частіше [4, 5].

За останні роки підвищилася частота рецидивів та кількості хворих з атрофічною, верукозною формами. Згідно з даними вітчизняних та зарубіжних досліджень переродження ЧПЛ стало приводом для віднесення його до преанкірозних захворювань з частотою малігнізації 10–12% [4, 6, 7], особливо при локалізації вогнищ на слизовій оболонці рота та зовнішніх статевих органах (ризик виникнення лейкоплакії та плоскоклітинної карциноми).

**Клінічна картина.** Розрізняють наступні клінічні форми ЧПЛ:

- папульозний;
- гіпертрофічний (бородавчастий, верукозний);
- фолікулярний;
- атрофічний;
- ЧПЛ нігтів;
- ЧПЛ слизових оболонок (підвищений ризик розвитку плоскоклітинної карциноми у випадку тривалої персистенції захворювання на слизових оболонках);
- ЧПЛ волосистої частини голови (рубцева алопеція, lichen ruber planus).

**Елемент висипу:** рожево-червона полігональна папула з ліловим відтінком, боковим полиском. Папули іноді схильні

до злиття з утворенням бляшок, гіпертрофічних (верукозних) розростань. При нанесенні рідини або олії на поверхню елемента візуалізується сітка Уїкхема (мереживний малюнок тоненьких білих химерних ліній). На слизовій оболонці (рота, геніталій) — прояви у вигляді білесуватих, мереживних, мацерованих папул.

**Локалізація морфологічних елементів:** згинальні поверхні зап'ястків, нижньої 1/3 гомілок, проекція гомілково-ступневого суглоба, ротова порожнина, рідше — дисемінований процес на шкірі. Висип супроводжується свербіжем різного ступеня інтенсивності, частіше свербіж нападаподібний та виснажливий. Нові вогнища можуть з'являтися в місцях травматизації шкіри (позитивна ізоморфна реакція Кебнера).

**Діагноз** встановлюється на підставі клінічних ознак і підтверджується за допомогою біопсії шкіри. Гістологічна картина: гіперкератоз, скупчення мононуклеарів в пограничній дермо-епідермальній зоні.

При атипових формах для верифікації діагнозу частіше виникає потреба у проведенні біопсії елементів висипу з наступним гістологічним дослідженням [2].

**Диференційну діагностику** проводять з таким захворюваннями, як:

- псоріаз (зливні бляшки зі сріблясто-білим лущенням, інфільтрацією на розгинальних поверхнях кінцівок, відсутність ураження слизових оболонок, позитивна триада Ауспіца);
- екзема (схильність до мікроевезикуляції, еритема, кірко-лусочки на поверхні висипу, локалізація різноманітна, алергологічний анамнез часто обтяжений);
- дискоїдний вовчак (при проявах на волосистій частині голови). При дискоїдному вовчаку — вогнища інфільтрації, рубцевої атрофії, позитивний симптом Бенъе — Мещерського, симптом «дамського каблучка»);
- лейкоплакія, кандидоз, пухирчатка. При лейкоплакії — чіткий контур вогнища ураження, давність існування захворювання, цитологічне дослідження для верифікації діагнозу. При кандидозі — бактеріальний посів з вогнищ на наявність *Candida albicans*. При пухирчатці — болючі ерозії в ротовій порожнині з/без проявів на шкірі у вигляді міхурів, мазок-відбиток на клітини Тцанка, визначення антитіл до десмогліну для підтвердження діагнозу;
- вогнищевий/обмежений нейродерміт (інтенсивний свербіж, наявність ліхеніфікації, екскоріації, лущення);
- туберкульоз шкіри (бородавчастий). Переважна локалізація на тильній поверхні кистей і пальців рук, наявність трьох зон в осередку ураження (центральної — зроговілої, бородавчастої, середньої — інфільтрованої, синюшно-червоного кольору, і периферичної — більш яскравого червоного забарвлення і рубцювання);

- пруріго (свербець). Висипа зазвичай нечисленний, більш великий, щільний, має напівкулясту, овальну форму. Поверхня його часто покрита геморагічними кірочками. Елементи на слизовій оболонці відсутні;
- кільцеподібна гранульома. Локалізація висипу — тильна поверхня кистей, висип у вигляді папул від тілесного до рожево-червоного кольору, що зливаються у вогнища кільцеподібної форми, папули без пупкоподібного втиснення і блиску, фіолетового відтінку і не супроводжуються свербежем;
- склероатрофічний ліхен. Невеликі склероатрофічні осередки білувато-сіруватого кольору, іноді з перламутровим блиском, восковою поверхнею, фолікулярним кератозом. Атрофічні зміни найбільш виражені при локалізації в ділянці вульви, значно ширші, ніж при ЧПЛ. У їхній зоні можуть утворитися міхури з прозорим або геморагічним вмістом. Свербежу при цьому зазвичай не виникає [3, 6, 8].

При ЧПЛ найчастіше уражується шкіра, хоча у 3,0–26% випадків відмічають ізольоване ураження слизової оболонки порожнини рота. Можуть виникати ураження піхви, сечового міхура і сечовидільного каналу, прямої кишки, шлунково-кишкового тракту. У 1–13% хворих відмічають ізольоване ураження нігтьових пластин, частка якого протягом останніх років значно зростає [3, 5, 9].

Для лікування хворих на ЧПЛ у якості базисної терапії призначають системні глюкокортикостероїди (ГКС) у поєднанні з похідними 4-амінохіноліну (гідроксихлорохін, хлорохін). При гострому і поширеному процесі проводять системну ГКС-терапію в середніх терапевтичних дозах (30–60 мг за преднізолоном) або ГКС пролонгованої дії бетаметазоном дипропіонатом [1, 5]. Призначають імунотропну терапію, у тому числі із застосуванням екзогенних інтерферонів та інтерфероногенів. При поширеному висипі, гострому перебігу захворювання, виявленні у хворих осередків хронічної інфекції застосовують антибіотикотерапію. У гострий період за наявності інтенсивного свербежу показані блокатори  $H_1$ -гістамінових рецепторів, антисеротонінові препарати [2–4]. Ефективним також є призначення комплексу вітамінів-антиоксидантів, що складається з  $\alpha$ -токоферолу,  $\beta$ -каротину, аскорбінової кислоти [1, 5, 8]. Хворим із генералізованим висипом доцільним є призначення нікотинової кислоти в поєднанні з метилксантинами протягом 3–4 тиж та рутину, рибофлавіну [2, 6, 8].

Зовнішні методи лікування ЧПЛ передбачають застосування топічних ГКС, розчинів з ментолом, анестезином, антигістамінові засоби, що призначають при інтенсивному свербежу. При локалізації осередків ураження на слизовій оболонці рота, статевих органів доцільні ванночки або полоскання розчином шавлії, ромашки та іншими рослинними засобами [5].

Одним із сучасних і безпечних методів немедикаментозної терапії є використання фототерапії [1, 3, 6]. Фототерапія, або світлолікування, відома ще з давніх часів і передбачає використання ультрафіолету (УФ) певного спектру в лікувальних цілях. Це безпечний і надійний метод, який ефективно допомагає більшості пацієнтів при таких хронічних рецидивуючих дерматозах, як псоріаз, вітіліго, atopічний дерматит, екзема, ЧПЛ тощо.

УФ-випромінювання стимулює ряд обмінних процесів, чинить місцеву імуномодулюючу дію: протизапальну і загальнозміцнювальну, а також гальмує прискорений поділ клітин рогового шару епідермісу. Але спектральна характеристика сонячного світла дуже непостійна і залежить від сезону, часу дня, географічної локалізації, кліматичного статусу та ряду інших факторів. Тому часто використовувати сонячні промені з лікувальною метою в сучасних умовах не є можливим. Крім того, сонячне випромінювання несе в собі не тільки корисну «лікувальну» частину УФ-спектра, а й інфрачервоне випромінювання, яке викликає перегрівання. Тому на початку минулого століття вченими здійснені спроби створення штучних джерел світла, які можна було б використовувати для опромінення пацієнтів у медичних цілях — для фототерапії.

На початку 1980-х років помічено, що сприятливий ефект УФ В (Ultraviolet B — UVB) в основному пов'язаний з довжинами хвиль 295–313 нм, а діапазон 310–313 нм має найкращий профіль безпеки. Отже, розроблена лампа, що випромінює УФ-опромінення з піком при 311–312 нм, відомим як вузькосмуговий UVB (Narrow Band UVB — NB UVB), що виключає коротші, фотобіологічно більш небезпечні довжини хвиль. Кілька досліджень показали, що NB UVB інгібує проліферацію і здатний індукувати апоптоз в людських кератиноцитах як в пробірці, так і в природних умовах. Інгібування росту клітин під час повторного лікування NB UVB також може бути пов'язане з опосередкованими GATA3 шляхами. GATA3 — фактор транскрипції з двома мотивами цинкового пальця, який зв'язується з 6-нуклеотидною послідовністю (A/T) GATA (A/G). Це має важливе значення для правильного формування епідермального бар'єру, регуляції епідермальної диференціації та десквамації. Останній ефект опосередковується активацією калікреїну-1. Показано, що рівень GATA3 знижений у пацієнтів із псоріазом, хронічним запальним захворюванням шкіри (в тому числі ЧПЛ), що характеризується високим рівнем проліферації кератиноцитів (гістологічно — розвиток гіпер- і паракератозу, акантозу).

NB UVB здатний викликати апоптоз в клітинах епідермісу подібним чином, як це робить широкосмуговий UVB. Опромінення NB UVB також проковує значну перебудову цитоскелета клітин, викликаючи витончення мікрофіламентів та їх перерозподіл по периферії клітини. Порушення клітинних мембран культивованих клітин при NB UVB-опроміненні супроводжувалося значними змінами вмісту клітинних ліпідів. NB UVB-опромінення призводить до збільшення виробництва керамідів, тобто видів ліпідів, які вважаються перетворювачами сигналу для різних клітинних стресових факторів, включаючи активні форми кисню, цитокіни, вплив хіміотерапевтичних засобів, опромінення або екзогенні ліпополісахариди. Підвищений рівень кераміду проковує зупинку клітинного циклу та/або апоптоз у різних типів клітин з надмірним поділом (що лежить в основі патогенезу розвитку більшості хронічних папуло-сквамозних дерматозів).

## Клінічний випадок

Пацієнтка М., 35 років. Скарги на висип на шкірі тулуба верхніх кінцівок, інтенсивний свербіж (рис. 1). Висип, за словами пацієнтки, турбує >10 років, має постійний поширений характер. Незначне покращення стану шкіри відмічала у літній період.

Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжений, соматично здорова.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 132 г/л, еритроцити  $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити  $5 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити  $256 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли 1%, лімфоцити 42%, моноцити 1%, базофіли 0%, сегментоядерні нейтрофіли 48%, швидкість осідання еритроцитів 10 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: аспартатамінотрансфераза 18 Од/л, аланінамінотрансфераза 18 Од/л, гамма-глутамілтрансфераза 12 Од/л, білірубін 7,2 мкмоль/л, загальний білок 72 г/л, сечовина 4,2 ммоль/л, креатинін 67 мкмоль/л.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та заочеревинного простору, щитоподібної залози: без патології.

Status localis: на шкірі декольте, спини, живота наявні множинні полігональні папули рожево-багряного кольору, які місцями зливаються у дрібні інфільтровані бляшки, з боковим блиском та незначним пупковидним западанням на поверхні. На зовнішньолатеральній поверхні плечей — поодинокі тілесні фолікулярні папули. На слизовій оболонці щік — лінійні мацеровані папули у вигляді «мережива».

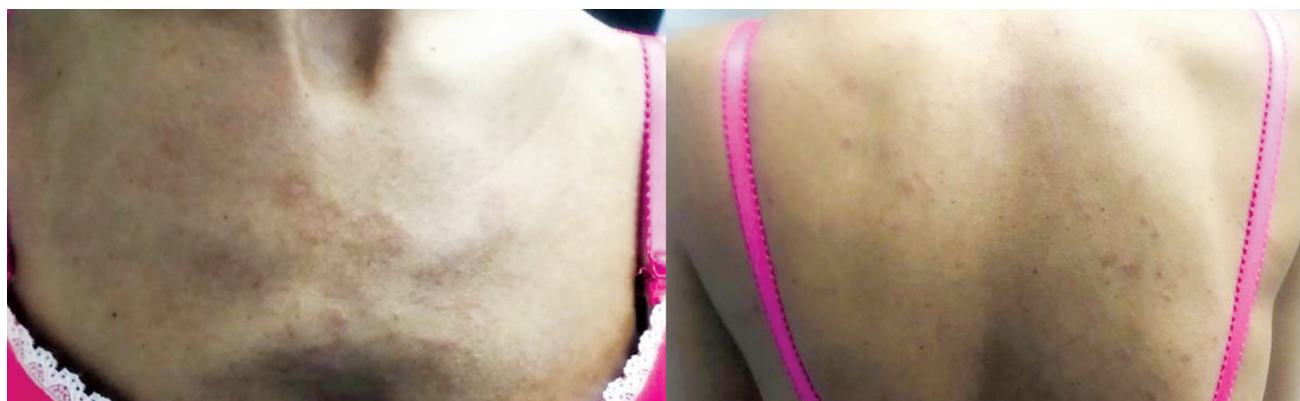
Пацієнтці призначено доксициклін 100 мг 2 рази на добу протягом 7 днів та топічно мазь мометазону 1 раз на добу протягом 7 днів. Через 1 тиждень приєднано курс фототерапії (UVB 311 нм) за схемою 3 рази на тиждень в дозі 300 кДж+50, 15 сеансів. Скориговано топічний догляд, додано емолієнти (Фізіогель). У результаті проведеного лікування висип регресував, папули



Рисунок 1 Клінічна картина до початку лікування



Рисунок 2 Клінічна картина після лікування



зменшилися і посвітлішали), свербіж не турбував, нового висипу не виявлено (рис. 2).

## Висновок

Використання фототерапії сьогодні є одним із високоефективних та безпечних методів у комплексному лікуванні хронічних дерматозів, зокрема атипових форм ЧПЛ. Метод є безболісним, комплаєнтним для пацієнта, пришвидшує настання клінічної ремісії.

## Список використаної літератури

1. Бишарова А.С. (2012) Красный плоский лишай. Лечащий врач, 2: 24–28.
2. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. (2007) Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. Факт, Харьков, 364–366 с.
3. Usatine R.P., Tinitigan M. (2011) Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. Am. Fam. Physician, 84(1): 53–60.
4. Качук Ю.В. (2014) Червоний плоский лишай. Навчальний посібник для самостійної роботи. Харків, 32 с.
5. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (ред.) (2008) Плоский лишай. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. МЕДпресс-информ, Москва, 371–374 с.
6. Корсунская И.М., Невозинская З.И., Захарова А.Б. и др. (2008) Опыт терапии красного плоского лишая препаратом Глутоксим. Рос. журн. кож. вен. бол., 1: 44–46.

## Відомості про авторів:

Чемерис Мар'яна Мирославівна — кандидат медичних наук, дерматовенеролог, трихолог вищої кваліфікаційної категорії, Медичний центр «Новодерм», Львів, Україна.

Дехтярчук Андріана Андріївна — дерматовенеролог першої кваліфікаційної категорії, дерматоонколог, Медичний центр «Новодерм», Львів, Україна.

## Адреса для кореспонденції:

Дехтярчук Андріана Андріївна  
79026, Львів, вул. Академіка Андрія Сахарова, 82  
E-mail: andrea030887@ukr.net

7. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. (2006) Лечение кожных и венерических болезней. Руководство для врачей, в 2 т. Мед. информ. агентство, Москва.
8. Хэбиф Т.П. (2008) Кожные болезни. Диагностика и лечение. МЕДпресс-информ, Москва, 672 с.
9. Молочков В.А., Прокофьев А.А., Бобров М.А., Переверзева О.Э. (2011) Клинические особенности различных форм красного плоского лишая. Рос. журн. кож. вен. бол., 1: 30–36.

## Experience of using the photosystem in the treatment of atypical forms of herpes zoster

**M.M. Chemeris, A.A. Dekhtyarchuk**

Medical Center «Novoderm», Lviv

**Abstract.** Lichen ruber planus is one of the common diseases in dermatology. The incidence of this pathology has increased in recent decades. One of the highly effective methods of treatment today is the use of the phototherapy in the complex treatment of this pathology.

**Key words:** phototherapy, chronic dermatoses, herpes zoster, treatment of atypical forms of herpes zoster.

## Information about the authors:

Chemeris Mariana M. — Candidate of Medical Sciences, dermatovenerologist, trichologist of the highest qualification category, Medical Center «Novoderm», Lviv.

Dekhtyarchuk Andriana A. — dermatovenerologist of the first qualification category, dermatologist, Medical Center «Novoderm», Lviv, Ukraine.

Address for correspondence:

**Andriana Dekhtyarchuk**  
79026, Lviv, Academician Andrei Sakharov str., 82  
E-mail: andrea030887@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 08.11.2021

Прийнято до друку/Accepted: 12.11.2021

# Гонартроз: поширеність та диференційний підхід до ендопротезування

Т.І. Осадчук<sup>1</sup>, А.В. Калашніков<sup>1</sup>, О.В. Хиць<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна

**Анотація.** Гонартроз — одна з найактуальніших та складних проблем сучасної ортопедії, яка уражує понад 250 млн осіб у всьому світі, є провідною причиною вираженого больового синдрому в осіб похилого віку, призводить до втрати працездатності, інвалідизації та асоційована з підвищеним ризиком смертності. На сучасному етапі тотальне ендопротезування колінного суглоба є найбільш ефективним та загальноприйнятним методом лікування гонартрозу на кінцевій стадії захворювання. Інших ефективних методів лікування пацієнтів із остеоартритом колінного суглоба на цій стадії хвороби просто не існує. У статті розглянуто особливості проведення хірургічного лікування, вибір ендопротезу та наведено власний досвід успішного тотального ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гонартрозом.

**Ключові слова:** гонартроз, остеоартрит, хронічний больовий синдром, остеоартроз, ендопротезування, тотальне ендопротезування, артропластика, артропластика колінного суглоба, артроз.

## Остеоартрит як ключова причина інвалідизації

На сучасному етапі поширеність дегенеративно-дистрофічних захворювань кістково-суглобового апарату продовжує неухильно зростати в усьому світі, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя населення, гіподинамією, надмірною масою тіла і ожирінням та рядом інших факторів, які включають травму і деформацію суглобів (таблиця). Так, успіхи медицини привели до того, що сьогодні відмічається значне збільшення кількості осіб похилого і старечого віку. Відповідно до статистичних даних у 2018 р. вперше за історію кількість осіб віком >65 років перевищила кількість дітей віком <5 років у всьому світі і, за оцінками експертів, до 2050 р. очікується збільшення на 22% осіб віком >60 років [1]. Епідеміологічні дані свідчать, що з усіх найбільш поширених хронічних захворювань людини м'язово-скелетна патологія — ключова причина інвалідизації населення, особливо серед осіб віком 40–65 та ≥65 років. При цьому в контексті патології м'язово-скелетної системи провідною причиною інвалідизації та зниження якості життя є саме остеоартрит (ОА) [2]. Так, згідно з результатами дослідження Е. Nuesch та співавторів (2011) хронічний больовий синдром у суглобах нижніх кінцівок призводить до інвалідності та підвищеного ризику смертності від усіх причин [3]. За даними телефонного опитування 46 394 респондентів з 16 європейських країн, 19% осіб страждають від вираженого хронічного болю з інтенсивністю не менше 5 балів за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою, а найпоширенішою причиною хронічного больового синдрому є саме ОА (рис. 1) [4].

Поширеність ОА в популяції становить 6,43% і корелює з віком, досягаючи 13,9% у осіб віком >45 років і 97% у осіб віком >60 років. І якщо раніше дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів, зокрема ОА, відмічали в осіб похилого віку, то на сьогодні близько 30% хворих на ОА віком >40 років. У популяційних дослідженнях частота та поширеність захворювання зростають у 2–10 разів за період 30–65 років і продовжують зростати з віком. Окрім того, поширеність ОА має також очевидні статеві відмінності. До 50-річного віку поширеність ОА зазвичай вища у чоловіків, тоді як серед осіб віком >50 років ОА частіше відмічають у жінок. В останні роки проблемі ОА приділяють все більшу увагу через виявлення складних і різноманітних механізмів його розвитку, збільшення поширеності і високу інвалідизацію.

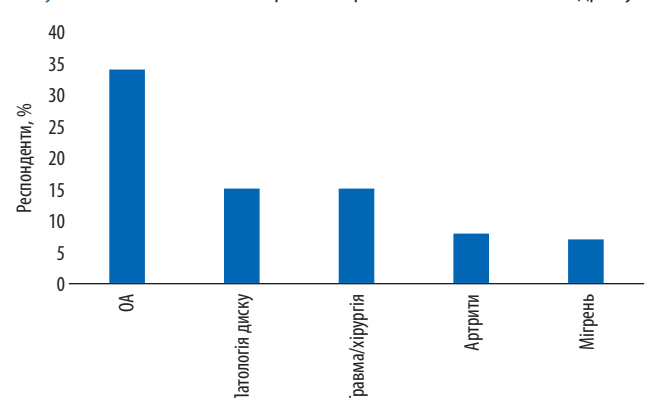
Раніше ОА сприймали як хворобу «wear and tear», що є єдиним наслідком деградації хряща без участі інших суглобових клітин та тканин. Ця гіпотеза базувалася на відомих на той час факторах ризику ОА, які включали травму, деформацію суглобів, нестабільність, механічні впливи на суглоби, надмірну масу тіла, особливо для опорних суглобів та старіння [5]. Однак на сучасному етапі парадигма ОА повільно змінюється завдяки важливим

відкриттям в останні 20 років [6, 7]. Роль запалення в розвитку та прогресуванні ОА тривалий час заперечувалася, оскільки суглобовий хрящ є не васкуляризованою тканиною. Однак у 1972 р. М.Т. Corvol та співавтори створили клітинну культуру хондроцитів, що стало революцією в розумінні патогенезу ОА, оскільки дозволило розглядати захворювання як наслідок клітинних подій [8]. У 1991 р. J.P. Pelletier та співавтори встановили роль хондроцитів у підтримці гомеостазу хрящової тканини, які за певних обставин здатні виділяти численні медіатори — простагландини, цитокіни та хемокіни, які можуть збільшувати продукцію матричних металопротеїназ хондроцитами (рис. 2) [9, 13]. Саме ці відкриття зумовили перші кроки у створенні «запальної» парадигми ОА [10]. Довгий час вважалося, що синовіт є патогномнічним симптомом ревматоїдного артриту, проте значна кількість досліджень продемонструвала, що синовіт різного ступеня ви-

Таблиця Фактори ризику розвитку ОА

ОА: вроджені, набуті та зовнішні фактори ризику	
Вроджені	Жіноча стать
	Етнічна приналежність
Набуті	Надмірна маса тіла
	Похилий вік
	Зміни гормонального статусу
	Порушення розвитку
	Хірургічне втручання на суглобах
Зовнішні	Професійні шкідливості
	Надмірне навантаження на суглоби
	Заняття спортом
	Травма суглобів

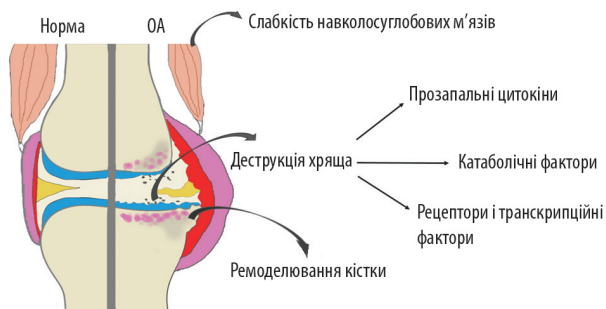
Рисунок 1 ОА як ключова причина хронічного больового синдрому



раженості відмічають також при ОА, крім того, його інтенсивність корелює з прогнозом захворювання [11].

На сьогодні відомо, що при ОА у патологічний процес залучаються всі структури суглоба, зокрема і субхондральна кістка [12]. Суглоб розглядають не як сукупність кісткових суглобових поверхонь, хрящових структур, синовіальної рідини, суглобової капсули і періартикулярного апарату, а як єдиний орган з властивими йому запальними, нейротрофічними, імунними, метаболічними та функціональними складовими. Сьогодні ОА вважається органічним захворюванням, а з урахуванням ураження різних суглобових груп — поліорганичним.

Рисунок 2 Патогенез ОА



Суперечка про можливе лише механічне пошкодження суглобового хряща була фактично припинена після відкриття внутрішньоклітинного механосигналіngu. Виявилося, що будь-яке механічне напруження, наприклад розтягнення, стиснення, компресія, гідростатичний тиск, призводить до збудження механорецепторів, розташованих на поверхні ехрні суглоба. Ці сигнали можуть призвести до надмірної експресії прозапальних медіаторів [14]. Локальна продукція прозапальних цитокінів, таких як простагландини, цитокіни, хемокіни, в хондроцитах і клітинах субхондральної кістки здатна також впливати на ініціацію та посилення інших вікозалежних та метаболічних захворювань. Недарма ОА відносять до захворювань із одним із найвищих індексів коморбідності.

Виходячи з того, що з огляду на відсутність кровопостачання та іннервації хрящ сам по собі не здатний ініціювати запальні реакції або біль прийнятні на ранніх стадіях захворювання, відповідно, джерелом болю є зміни в нехрящових складових суглоба, таких як суглобова капсула, синовіальна оболонка, субхондральна кістка, зв'язки та періартикулярні м'язи [15]. У міру розвитку хвороби ці структури з різною швидкістю залучаються до патологічного процесу, зумовлюючи патологічне ремодельовання кістки, утворення остеофітів, ослаблення періартикулярних м'язів, слабкість зв'язок та синовіальний випіт.

## Гонартроз: сучасні принципи лікування

Серед ОА великих суглобів однією з найактуальніших проблем є ураження колінного суглоба — гонартроз, що є найпоширенішою формою ОА, яку часто виявляють в осіб віком >50 років. Гонартроз уражує >250 млн осіб у всьому світі і є провідною причиною вираженого больового синдрому в осіб похилого віку, який призводить до втрати працездатності та підвищення смертності. Дані літератури свідчать, що гонартроз реєструють у 50,6–54,5% випадків серед хворих на дистрофічні захворювання великих суглобів нижньої кінцівки, і у 86% випадків — в осіб працездатного віку, а в 6,5–14,6% випадків він призводить до інвалідності [16]. Наявні дані свідчать, що гонартроз є 11-м фактором глобальної втрати працездатності, частота захворювання зростає на 64% з 1994 до 2010 р.

Хронічний больовий синдром, зниження якості життя хворих, а також високий ризик інвалідизації та смертності визначають потребу в застосуванні ефективних методів лікування гонартрозу.

Вибір лікування ОА повинен базуватися на таких терапевтичних схемах, які здатні допомогти, а не нашкодити пацієнту, спричинивши прогресування деградаційних процесів у суглобовому хрящі та навколишніх тканинах. У 2019 р. опубліковані рекомендації Європейського товариства з вивчення клінічних і економічних

аспектів остеопорозу і остеоартрозу (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO) щодо менеджменту пацієнтів із ОА колінного суглоба, в яких лікування ОА включає 4 кроки:

1-й крок: застосування хондропротекторів та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП);

2-й крок: періодичне або тривалими курсами застосування пероральних НПЗП;

3-й крок: короткі курси слабких опіоїдів, дулоксетин та внутрішньосуглобові ін'єкції (глюкокортикостероїди або гіалуронова кислота);

4-й крок: у разі виражених симптомів та низької якості життя рекомендовані тотальне ендопротезування суглобів або часткова артропластика суглобів.

## Особливості тотального ендопротезування колінного суглоба при гонартрозі

На сучасному етапі наявна значна кількість міжнародних організацій та професійних товариств, які постійно займаються вивченням та аналізом проблем менеджменту пацієнтів із ОА та періодично представляють лікарям гайдлайни з лікування цієї патології. І хоча у кожного товариства свій погляд на проблему ОА, всі вони єдині в одному: якщо фармакологічна терапія неефективна, у пацієнта наявний виражений хронічний больовий синдром і значно знижена якість життя, доцільним є проведення оперативного лікування. Тотальне ендопротезування або однокомпонентна артропластика колінного суглоба на сучасному етапі є одними з найефективніших та загальноновизначених методів лікування вираженого гонартрозу, які показані не лише при неефективній консервативній терапії, а й за наявності протипоказань до коригуючої остеотомії та неефективності артроскопічного лікування. Ключова мета хірургічного лікування полягає в усуненні або зниженні інтенсивності хронічного больового синдрому, поліпшенні функції ураженого суглоба та опороспроможності нижньої кінцівки і, як наслідок, поліпшення якості життя пацієнта [17].

ESCEO настійно рекомендує проводити ендопротезування колінних суглобів у пацієнтів з гонартрозом на кінцевій стадії захворювання. Інших ефективних методів лікування пацієнтів із ОА на цій стадії хвороби просто не існує. Дані літератури свідчать, що тотальне ендопротезування колінного суглоба дозволяє отримати задовільні результати у >90% випадків на період від 10 до 20 років. В останні десятиліття відзначають збільшення кількості виконаних операцій із заміни суглобів. Тотальне ендопротезування суглоба має кращу довгострокову ефективність, що пов'язано зі зростанням частоти ендопротезування у світі. Наприклад, у 1990 р. у США на 100 тис. осіб виконували 51 операцію ендопротезування колінного суглоба, у 2002 р. — вже 136, а у 2012 р. — 155. Сьогодні у світі щорічно виконують до 1,5 млн операцій з тотального ендопротезування і, за оцінками, цей показник підвищуватиметься з кожним роком та досягне до 2030 р. 3 млн операцій на рік, що пов'язано з технічним прогресом, розширенням показань до ендопротезування та збільшенням тривалості життя популяції [18, 19]. Однак прогресивне збільшення кількості оперативних втручань неминуче пов'язане зі зростанням кількості ускладнень, включно з інфекційними ускладненнями. Статистичні дані свідчать, що в останні роки частота ревізійних операцій на колінному суглобі зростає з 4,7 на 100 тис. населення на рік до 19,8 у 2012 р., і в мабутньому прогнозується 60 ревізійних операцій на 100 тис. осіб на рік [20].

При первинному ендопротезуванні колінного суглоба більшість хірургів зазвичай надають перевагу незв'язаним і частково пов'язаним моделям ендопротезів, досвід застосування яких підтвердив їх високу ефективність як у відновленні функції суглоба, так і в плані тривалості і передбачуваності віддалених результатів. Однак деякі дослідження вказують на необхідність імплантації шарнірних ендопротезів при первинному і ревізійних втручаннях, які дозволяють стабілізувати суглоб при неспроможності колатеральних зв'язок і компенсувати великі дефекти стегнової і великогомілкової кісток.



Триполіусні, або тотальні, ендопротези залежно від вираженості механічного зв'язку між стегновим і великогомільковим компонентами умовно поділяють на:

- незв'язані (unconstrained): потребують збереження під час операції обох хрестоподібних зв'язок і нормальної функції колатеральних;
- частково пов'язані (semiconstrained): дозволяють у поєднанні з обмеженою мобілізацією зв'язок і капсули суглоба виправляти тяжкі, фіксовані деформації (обмеження розгинання до 130–135° і кутові деформації до 20–25°), що забезпечує відновлення нормальної осі кінцівки і стабільності суглоба. По відношенню до задньої хрестоподібної зв'язки вони діляться на ендопротези, де треба виконувати її збереження і ендопротези, де треба виконувати її заміщення;
- повністю пов'язані ендопротези (fully constrained): забезпечують здійснення згинання, розгинання і ротацію, цілком обмежуючи приведення та відведення. Конструктивно ці імплантати з'єднуються між собою за допомогою шарніра, петльового механізму або іншим способом [21].

У 1960-х роках обмежене клінічне застосування мали саме шарнірні ендопротези колінного суглоба. Однак простий петльовий шарнір не відтворював складне поєднання рухів, які виникають у колінному суглобі під час ходьби, що пов'язано з тим, що положення поперечної осі, навколо якої відбуваються згинання і розгинання, постійно змінюється, описуючи криву у формі коми, — так звана поліцентрична ротація. Згинання і розгинання супроводжуються котінням і ковзанням між виростками стегнової і великогомількової кісток, а також відведенням/приведенням та внутрішньою/зовнішньою ротацією [22]. Саме тому шарнірні моделі ендопротезів мають ряд істотних недоліків, які включають:

- високий рівень асептичного розхитування в найближчі роки після імплантації (16–50%);
- велику кількість інфекційних ускладнень (8–15%);
- необхідність у проведенні великої резекції кісткової тканини і, як наслідок, хронічний больовий синдром, значні кісткові дефекти, що асоційовані зі значними труднощами при проведенні ревізійних операцій [23, 24].

Враховуючи вищезазначені дані, перевагу слід надавати непов'язаним і частково пов'язаним моделям ендопротезів. Повністю пов'язані ендопротези колінного суглоба за ступенем свободи рухів можна розділити на дві групи: петльові, які допускають лише згинання та розгинання гомілки, та шарнірні, які, окрім згинання та розгинання, забезпечують також зовнішню та внутрішню ротації гомілки. Показання до застосування шарнірних ендопротезів включають неможливість збалансувати згинально-розгинальний проміжок за формою і розміром при неспроможності колатеральних зв'язок, анкілозі колінного суглоба, ревізійних втручаннях після раніше імплантованих шарнірних імплантатів та онкологічні ураження стегнової і великогомількової кісток, що потребують повної резекції метаепіфізів. У всіх інших випадках перевагу необхідно надавати непов'язаним і частково пов'язаним видам ендопротезів.

В останні роки увага прикута до досліджень, спрямованих на покращення характеристик пари тертя «метал-поліетилен», що традиційно застосовують в ендопротезах колінного суглоба [25]. Результати нещодавнього дослідження, в якому використовували тривимірний симулятор, визначили, що застосування перехресно-пов'язаного високомолекулярного поліетилену з додаванням вітаміну Е достовірно зменшує зношуваність вкладиша порівняно зі стандартним високомолекулярним поліетиленом [26]. Результати іншого дослідження визначили, що застосування цього матеріалу має як потенційну перевагу у вигляді підвищення зносостійкості, так і ряд недоліків, які включають утворення більш дрібних і потенційно більш активних щодо окислення продуктів стирання, підвищений ризик перелому заднього стабілізатора і руйнування механізму фіксації вкладиша через меншу механічну міцність матеріалу [27].

Ряд досліджень висвітлює особливості функціонування *in vivo* та *in vitro* альтернативних пар тертя. У дослідженні А. Essner та співавторів (2011), в якому порівнювали за допомогою симулятора моделі ендопротезів Oxinium Genesis II (з керамічним покриттям)

і Triathlon і Triathlon X3, з'ясували, що дизайн імплантату чинить більший вплив на зношуваність компонентів, ніж матеріали, з яких він виготовлений [28]. У дослідженні С. Нуй та співавторів (2011), які провели рандомізоване контрольоване порівняльне клінічне дослідження 5-річних результатів ендопротезування колінного суглоба з використанням стегнових компонентів з оксиду цирконію і кобальт-хромового сталевих сплаву, продемонстрували, що обидва компоненти показали ідентичні клінічні, суб'єктивні та рентгенологічні результати [29]. Результати дослідження D. Veigl та співавторів (2011) не свідчать про будь-які значимі відмінності між застосуванням кобальт-хромового і керамічного типів стегнових компонентів через 7 років після ендопротезування [30]. Таким чином, дослідження останніх років не виявили достовірної різниці у віддалених результатах ендопротезування з використанням повністю поліетиленових та модульних (з металевою основою) великогомількових компонентів. Враховуючи меншу вартість повністю поліетиленових великогомількових компонентів, їх широке застосування є виправданим для зниження витрат системи охорони здоров'я [31].

На сучасному етапі процес розробки геометрії компонентів ендопротеза колінного суглоба не стоїть на місці та постійно удосконалюється. R. Willing і I.Y. Kim (2011) у роботі, яка присвячена оптимізації дизайну штучних суглобів, зазначають, що сьогодні не існує систематичного методу, спрямованого на визначення оптимальної форми компонентів ендопротеза. Автори у своєму дослідженні пропонують новий дизайн стегнового компонента й поліетиленового вкладиша, відмінними особливостями якого є малий радіус кривизни стегнового компонента у фронтальній і сагітальній площинах із дещо більшим радіусом кривизни латерального виростка [32]. Порівняно з доступними комерційними зразками ендопротез R. Willing і I.Y. Kim покращує стабільність на 81% і амплітуду згинання — на 12,6% (до 143°).

Також важливо при ендопротезуванні використовувати гендерноспецифічні стегнові компоненти. Результати проспективного дослідження S.P. Guu та співавторів (2012), в якому провели стандартизоване вимірювання дистального відділу стегнової кістки та оцінили розміри стандартного і «жіночого» стегнових компонентів у межах однієї системи імплантатів, продемонстрували, що між чоловіками та жінками наявні значні відмінності в частоті й величині нависання стегнового компонента над кістковою основою [33]. Визначено, що при використанні стандартного стегнового компонента нависання переднього фланця на >2 мм виявлено у >80% жінок, нависання в медіально-латеральному розмірі >2 мм — у 96% жінок, тоді як у чоловіків ці явища були лише у 2% випадків. Таким чином, результати цього дослідження свідчать, що використання гендерноспецифічного стегнового компонента дозволяє знизити ймовірність його нависання.

## Диференційний підхід до ендопротезування колінного суглоба

У 2017 р. опубліковані результати дослідження Г.В. Гайко та співавторів, проведеного на базі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (Київ), на підставі яких розроблено диференційний підхід до ендопротезування колінних суглобів залежно від тяжкості ураження суглоба у хворих на деформуючий гонартроз 3–4-ї стадії (згідно з класифікацією Kellgren & Lawrence) [34, 35]. У дослідження включено дані 324 операцій ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз віком 62±14 років (жінки — 82,5%, чоловіки — 17,5%).

При виборі виду ендопротеза у хворих на гонартроз враховували наступні ознаки:

- рентгенографічна стадія ОА;
- вік пацієнта;
- наявність асептичного некрозу одного з виростків стегнової кістки;
- величина дефекту кісткової тканини медіального/латерального виростка великогомількової кістки;
- величина згинальної контрактури;

- наявність повної неспроможності бокових стабілізаторів колінного суглоба.

Відповідно до отриманих результатів пацієнтам віком <60 років з гонартрозом, ускладненим асептичним некрозом медіально-го виростка стегнової кістки, доцільно виконувати уніконділярне ендопротезування. За наявності згинальної контрактури в колінному суглобі >15° рекомендоване застосування моделі ендопротеза без збереження задньої хрестоподібної зв'язки. При наявності дефекту медіального/латерального виростка великогомілкової кістки <5 мм рекомендована пластика кістковим цементом, тоді як наявність дефекту >10 мм потребує застосування кісткової пластики та використання ендопротеза з тібіальним подовжувачем. У хворих на гонартроз зі значним пошкодженням зв'язкового апарату колінного суглоба та при наявності повної неспроможності бокових стабілізаторів рекомендоване тотальне ендопротезування цілнозв'язаним ендопротезом. Цей диференційний підхід до ендопротезування колінних суглобів у хворих на гонартроз дозволяє отримати 99% позитивних результатів [36].

Далі наводимо власний досвід успішного ендопротезування колінного суглоба у пацієнтів з гонартрозом.

### Клінічний випадок № 1

Пацієнтка Л., 80 років. Звернулася в клініку зі скаргами на біль та обмеження рухів у правому колінному суглобі, часткову втрату опороздатності правої нижньої кінцівки. Вважає себе хворою близько 30 років, коли вперше стала відмічати біль у колінних суглобах. Останнім часом відмічає посилення больового синдрому та обмеження рухів у правому колінному суглобі. При зверненні проведено рентгенологічне дослідження, яке виявило ознаки двобічного гонартрозу 4 ст. (рис. 3а–б).

Рисунок 3 Хвора Л. Рентгенограми колінного суглоба до ендопротезування



Рисунок 4 Хвора Л. Рентгенограми колінного суглоба, тотальне ендопротезування колінного суглоба із застосуванням тібіального подовжувача без збереження передньої хрестоподібної зв'язки



Рисунок 5 Хвора Н. Рентгенограми колінних суглобів до ендопротезування

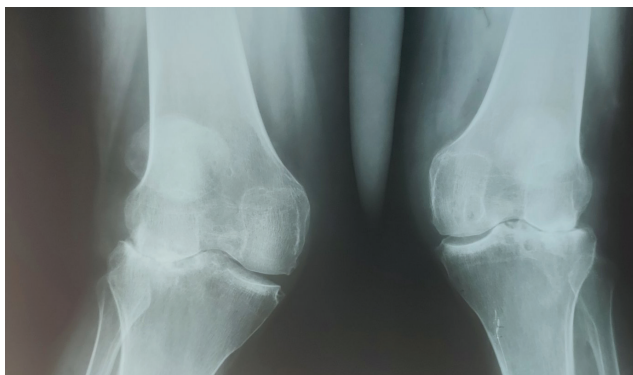


Рисунок 6 Хвора Н. Рентгенограма колінного суглоба, тотальне ендопротезування колінного суглоба без збереження передньої хрестоподібної зв'язки



Встановлено діагноз: «Правобічний деформуючий гонартроз 4-ї ст. Варусна деформація правого колінного суглоба. Больовий синдром».

Хворій проведено тотальне ендопротезування правого колінного суглоба. Цементний тип фіксації з тібіальним подовжувачем (рис. 4а–б). Післяопераційна рана загоїлася первинно.

З метою подальшого відновного лікування хвора переведена на амбулаторне лікування за місцем проживання.

### Клінічний випадок № 2

Пацієнтка Н., 60 років. Звернулася в клініку зі скаргами на виражений біль, обмеження рухів та часткову втрату опороздатності правої нижньої кінцівки. При зверненні проведено рентгенологічне дослідження, яке виявило ознаки двобічного деформуючого гонартрозу 4-ї ст. Асептичний некроз латеральних виростків великогомілкової кістки (рис. 5).

Встановлено діагноз: «Двобічний деформуючий гонартроз 4-ї ст. Асептичний некроз латеральних виростків великогомілкової кістки. Вальгусна деформація обох колінних суглобів. Больовий синдром».

Хворій проведено тотальне ендопротезування правого колінного суглоба. Цементний тип фіксації (рис. 6 а–б). Післяопераційна рана загоїлася первинно.

З метою подальшого відновного лікування хвора переведена на амбулаторне лікування за місцем проживання.

### Список використаної літератури

1. Vina E.R., Kwok C.K. (2018) Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 30(2): 160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479.
2. Palazzo C., Ravaut J.F., Papelard A. et al. (2014) The burden of musculoskeletal conditions. *PLoS One*, 9(3): e90633. doi:10.1371/journal.pone.0090633.
3. Nuesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. (2011) All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*, 342: 1165.

4. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*, 10(4): 287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
5. Головач И.Ю. (2014) Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. *Боль. Суставы. Позвоночник*, 3(15).
6. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. (2017) Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 69(1): 9–21.
7. Felson D.T. (2013) Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*, 21: 10–15. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.012.
8. Corvol M.T., Malemud C.J., Sokoloff L. (1972) A pituitary growth promoting factor for articular chondrocytes in monolayer culture. *Endocrinology*, 90(1): 262–271. doi: 10.1210/endo-90-1-262.
9. Pelletier J.P., Roughley P.J., DiBattista J.A. et al. (1991) Are cytokines involved in osteoarthritic pathophysiology? *Semin. Arthritis Rheum.*, 20(6 Suppl. 2): 12–25. doi:10.1016/0049-0172(91)90024-t.
10. Goldring M.B., Otero M. (2011) Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 23(5): 471–478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1
11. Ayril X., Pickering E.H., Woodworth T.G. et al. (2005) Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*, 13: 361–367.
12. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R. et al. (2012) Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ. *Arthritis Rheum.*, 64(6): 1697–1707.
13. Kim J.R., Yoo J.J., Kim H.A. (2018) Therapeutics in Osteoarthritis Based on an Understanding of Its Molecular Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(3): 674. doi:10.3390/ijms19030674.
14. Guilak F. (2011) Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 25(6): 815–823. doi: 10.1016/j.berh.2011.11.013
15. Stevens A.L., Wishnok J.S., White F.M. et al. (2009) Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol. Cell Proteomics*, 8(7): 1475–1489.
16. Sharma V., Anuvat K., John L. et al. (2017) Scientific American Pain Management — Arthritis of the knee. *Decker: Pain related disease states.*
17. Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. и др. (2014) Сравнительный анализ регистров эндопротезирования коленного сустава (обзор л-ры). *Травматол. и ортопедия России*, 2: 112–121.
18. Bruyèreab O., Honvoab G., Veronesec N. et al. (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 49(3): 337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
19. Shil'nikov V.A., Tikhilov R.M., Denisov A.O. (2008) Pain after total hip arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2: 106–109.
20. Lee K., Goodman S.B. (2008) Current state and future of joint replacements in the hip and knee. *Expert Rev. Med. Devices*, 5(3): 383–393. doi: 10.1586/17434440.5.3.383.
21. Kurtz S. (2005) Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *JBJS Am.*, 87(7): 1487–1497.
22. Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., Тихилов Р.М. и др. (2008) Эндопротезирование коленного сустава с использованием шарнирных имплантатов. *Травматология и ортопедия России*, 2(48): 110–114.
23. Goodfellow J., O'Connor J. (1978) The mechanics of the knee and prosthesis design. *Bone Joint Surg.*, 60(3): 358–369.
24. Heck D.A., Melfi C.A., Mamlin L.A. et al. (1998) Revision rates after knee replacement in the United. *Med. Care.*, 36: 661–669.
25. Moreland J.R. (1988) Mechanisms of failure in total knee arthroplasty. *Clin. Orthop.*: 49–64.
26. Namba R., Graves S., Robertsson O. et al. (2014) International comparative evaluation of knee replacement with fixed or mobile non-posterior-stabilized implants. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 96 (Suppl. 1): 52–58.
27. Vaidya C., Alvarez E., Vinciguerra J. et al. (2011) Reduction of total knee replacement wear with vitamin E blended highly cross-linked ultra-high molecular weight polyethylene. *Proc. Inst. Mech. Eng. H.*, 225(1): 1–7.
28. Essner A., Herrera L., Hughes P. et al. (2011) The influence of material and design on total knee replacement. *J. Knee Surg.*, 24(1): 9–17.
29. Huj C., Salmon L., Maeno S. et al. (2011) Five-year comparison of oxidized zirconium and cobalt-chromium femoral components in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 93(7): 624–630.
30. Veigl D., Vavřík P., Pokorný D. et al. (2011) Comparison of *in vivo* characteristics of polyethylene wear particles produced by a metal and a ceramic femoral component in total knee replacement. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.*, 78(1): 49–55.
31. Browne J.A., Gall Sims S.E., Giuseffi S.A. et al. (2011) All-polyethylene tibial components in modern total knee arthroplasty. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 19(9): 527–535.
32. Willing R., Kim I.Y. (2011) Design optimization of a total knee replacement for improved constraint and flexion kinematics. *J. Biomech.*, 44(6): 1014–1020.
33. Guy S.P., Farndon M.A., Sidhom S. et al. (2012) Gender differences in distal femoral morphology and the role of gender specific implants in total knee replacement: A prospective clinical study. *Knee*, 19(1): 28–31.
34. Гайко Г.В., Заєць В.Б., Калашніков О.В. та ін. (2017) Хірургічне лікування хворих на гонартроз (огляд літератури, I частина). *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, 1: 56–60.
35. Гайко Г.В., Осадчук Т.І., Заєць В.Б. та ін. (2017) Диференційний підхід до ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз залежно від тяжкості ураження. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*, 2: 59–66.
36. Калашніков А.В., Осадчук Т.І. (2019) Наш підхід до ендопротезування колінних суглобів у хворих на гонартроз. *Проблеми травматології та остеосинтезу*, 1–2 (15–16).

## Gonarthrosis: prevalence and differential approach to endoprosthesis

T.I. Osadchuk<sup>1</sup>, A.V. Kalashnikov<sup>1</sup>, O.V. Khyts<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district Branch № 2, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Gonarthrosis is one of the most actual and complex problems of modern orthopedics, affecting more than 250 million people worldwide, is the leading cause of severe pain in the elderly, leads to disability and is associated with an increased risk of death. At the present stage, total knee arthroplasty is the most effective and generally accepted method of treating gonarthrosis at the final stage of the disease. There are no other effective treatment for patients with osteoarthritis of the knee at this stage of the disease. The article considers the peculiarities of surgical treatment, the choice of endoprosthesis and presents our own experience of successful total knee arthroplasty in patients with gonarthrosis.

**Key words:** gonarthrosis, osteoarthritis, chronic pain syndrome, osteoarthritis, endoprosthesis, total endoprosthesis, arthroplasty, knee arthroplasty, arthrosis.

### Відомості про авторів:

Осадчук Тарас Іванович — кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог вищої категорії, заслужений лікар України, старший науковий співробітник клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна. Калашніков Андрій Валерійович — доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, керівник відділу травматичних пошкоджень опорно-рухового апарату та проблем остеосинтезу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна. Хиць Олександр Володимирович — лікар ортопед-травматолог КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Осадчук Тарас Іванович  
01601, Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27  
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

### Information about the authors:

Osadchuk Taras I. — Candidate of Medical Sciences, Orthopedist-Traumatologist of the highest category, Honored Doctor of Ukraine, Senior Research Fellow of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine. Kalashnikov Andriy V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Traumatic Musculoskeletal Injuries and Osteosynthesis Problems, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine. Khyts Olexandr V. — Orthopedist-Traumatologist, CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district Branch № 2, Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Taras Osadchuk  
01601, Kyiv, Bulvarno-Kudriavska str., 27  
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 13.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 16.12.2021



# Нетипові прояви хвороби Вільсона — Коновалова (клінічний випадок)

О.Д. Шульга<sup>1,2</sup>, В.А. Гриб<sup>3</sup>, О.А. Юрко<sup>4</sup>, П.В. Потапович<sup>1</sup>, М.Ю. Купновицька-Сабадош<sup>3</sup>

<sup>1</sup>КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, Луцьк, Україна

<sup>2</sup>Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

<sup>3</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

<sup>4</sup>КП «Ківерцівська центральна лікарня» Ківерцівської міської ради, Ківерці, Україна

**Анотація.** Хвороба Вільсона — рідкісне генетичне захворювання, яке доцільно розглядати в диференційній діагностиці за наявності у пацієнта неврологічних, психіатричних та/або печінкових проявів. Найчастішим проявом ураження печінки при хворобі Вільсона є повільно прогресуюча печінкова недостатність із цирозом, асцитом, варикозним розширенням вен стравоходу, спленомегалією. Симптоми ураження нервової системи часто неспецифічні та включають поведінкові, особистісні і когнітивні порушення, рідше тремор, дизартрію та дисфонію. У статті розглянуті сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики хвороби Вільсона, а також представлено власне клінічне спостереження випадку вперше виявленої гепатолентикулярної дегенерації у пацієнтки віком 29 років. Наведений клінічний випадок цікавий ураженням стовбуру головного мозку (моста) на фоні типового ураження базальних гангліїв.

**Ключові слова:** хвороба Вільсона, гепатолентикулярна дегенерація, мідь, метаболізм, патогенез.

## Вступ

Хвороба Вільсона (ХВ) — нейродегенеративне аутосомно-рецесивне захворювання, в основі якого лежить порушення метаболізму міді [1]. У 1912 р. Самуель Вільсон (Samuel Wilson) опублікував детальний опис захворювання, що тепер носить його ім'я. З роками знання щодо ХВ зростали, змінювалося розуміння патогенезу захворювання. Основу патогенезу ХВ становить інактивація АТР7В (мембранний білок, який транспортує мідь), що зумовлює недостатню біліарну екскрецію міді і накопичення її в печінці, головному мозку та інших органах. Дефект нормального включення міді до церулоплазміну призводить до утворення пептиду, який має коротший період напівжиття і, як наслідок, зниження плазматичної концентрації церулоплазміну [1]. ХВ пов'язана з мутацією гена, розташованого на 13-й хромосомі (ділянка 13q14-q21), який кодує транслоказу АТР7В Cu (мідь-транспортувальну АТФазу Р-типу) [2]. Відомо >520 мутацій гена, більшість осіб є гетерозиготними за цим захворюванням [3]. Поширеність гепатолентикулярної дегенерації серед дорослих пацієнтів з неврологічними симптомами становить 1 випадок на 30 тис. населення. У більшості випадків ХВ маніфестує у віці 5–35 років [4]. Морфологічною основою є набряклі астроцити, які вдається виявити в постмортальних зразках тканин [1].

Симптоми хвороби зазвичай корелюють із ураженням органом, проте найвищий рівень патологічного накопичення міді відмічають у печінці і нервовій системі (включаючи рогівку ока) [5]. Найчастішим проявом ураження печінки є повільно прогресуюча печінкова недостатність із цирозом, асцитом, варикозним розширенням вен стравоходу, спленомегалією. Гостра печінкова недостатність із коагулопатією, енцефалопатією, набряком головного мозку менш характерна для ХВ і відмічається у 5% пацієнтів, переважно жінок молодого віку [3].

Лушпина — найбільш схильна до ураження ділянка головного мозку. Її пошкодження пов'язане з виникненням дистонії, симптомів паркінсонізму, причому залучення у процес бліді кулі веде до виникнення різноманітних дискінезій [1]. Іншими проявами захворювання можуть бути тремор, дизартрія, дисфонія, підвищене слиновиділення, епілепсія, атаксія, порушення постави. Психіатричні прояви ХВ зазвичай пов'язані з ураженням базальних гангліїв, оскільки на рівні останніх відбувається взаємодія моторних, когнітивних і мотиваційних систем. Типовими симптомами є поведінкові, особистісні і когнітивні порушення. Класичними офтальмологічними ознаками ХВ є кільце Кайзера — Флейшера і соняшникоподібна катаракта [5].

Жоден із доступних лабораторних тестів не є специфічним для гепатолентикулярної дегенерації. Діагностична шкала

для ХВ запропонована робочою групою на 8-му Міжнародному з'їзді з хвороби Вільсона (Лейпциг, 2001) та включена до настанови Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL) щодо хвороби Вільсона [6]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку — найбільш цінний нейровізуалізаційний метод, який застосовують у діагностиці ХВ. У пацієнтів із неврологічними проявами зміни на МРТ відмічають у всіх випадках, з печінковими — у 42–70% [5].

Зважаючи на рідкісність ХВ, варіабельність клінічних форм, складність діагностики та лікування цього захворювання, наводимо випадок з власної клінічної практики.

## Клінічний випадок

Пацієнтка П., 29 років. Госпіталізована в неврологічне відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради зі скаргами на порушення мови (відокремлені складки, повільна тиха вимова). З анамнезу відомо, що хворіє близько 3 міс, відколи з'явилося затерпання лівої половини обличчя та лівої руки, яке тривало тиждень і самостійно минуло, після чого виникло порушення мови. Напередодні пацієнтка відзначала харчове отруєння, спричинене вживанням сушених кальмарів.

**Неврологічне обстеження на момент поступлення.** Свідомість ясна. Орієнтована в просторі, часі, особистості. Очні щілини, зіниці D=S. Руки очними яблуками в повному об'ємі. Ністагм відсутній. Носогубні складки симетричні. Слух, нюх, смак — збережені. Язик — по середній лінії. Акт ковтання не порушений. Мова дизартрична. Сухожилкові рефлекси симетричні, помірно жавві. Патологічних знаків не виявлено. Сила у м'язах рук та ніг збережена. Координаторні проби виконує нечітко. Стійка в позі Ромберга. Функція тазових органів не порушена. Менінгеальні знаки відсутні.

**Об'єктивно.** Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра з ділянками вітілігіо. Видимі слизові оболонки рожевого кольору. Перкуторно над легеньми ясної легеневої звук, аускультативно дихання везикулярне над усією поверхнею легень. Артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 74 уд./хв, пульс ритмічний, задовільного наповнення. Живіт правильної форми, невеликий при поверхневій пальпації. Перкуторно нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 2 см, край щільний, загострений, невеликий. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

**Лабораторне дослідження.** Загальний аналіз крові: еритроцити —  $4,3 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін — 132 г/л, гематокрит — 0,39, тромбоцити —  $127,6 \cdot 10^9/л$ , лейкоцити —  $3,0 \cdot 10^9/л$ , паличкоядерні нейтрофіли — 0%, сегментоядерні нейтрофіли — 53%, лімфоцити — 40%, моноцити — 7%, швидкість осідання еритроцитів — 8 мм/год.

**Біохімічний аналіз крові:** глюкоза — 5,6 ммоль/л, загальний білірубін — 9,0 мкмоль/л, непрямий білірубін — 6,9 мкмоль/л,

прямий білірубін — 2,1 мкмоль/л, сечовина — 2,9 ммоль/л, креатинін — 61 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза — 31 Од/л, аланінамінотрансфераза — 23 Од/л.

**Аналіз спинномозкової рідини:** прозора, безбарвна, білок — 0,28 г/л, реакція Панді від'ємна, цироз — 2 клітини в 1 мм<sup>3</sup>, еритроцити — 5 клітин в 1 мм<sup>3</sup>, глюкоза — 2,89 ммоль/л.

**Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини:** печінка змінена — ехогенність тканини підвищена. Неоднорідна за рахунок помірно виражених дрібновогнищевих фіброзних змін та ділянок зниженої ехогенності. Збільшена на 2 см за рахунок фіброзних змін та ділянок зниженої ехогенності. V. porta розширена, 15 мм, контури горбисті. Жовчний міхур: норма. Підшлункова залоза: візуалізується на всій довжині, ехогенність підвищена за рахунок помірно виражених фіброзних змін. Селезінка: збільшена, 140×70 мм, селезінкова вена — 9 мм. Права нирка: норма. Ліва нирка: норма.

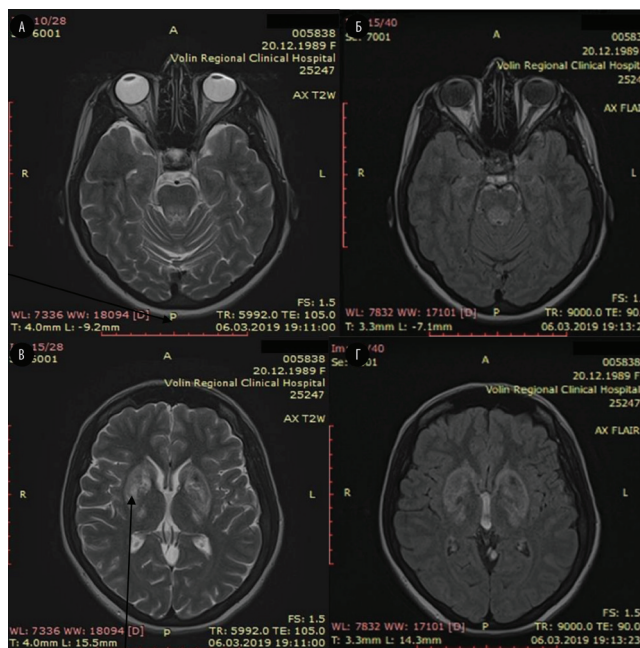
**Відеоезофагогастродуоденоскопія:** патології стравоходу, шлунку чи дванадцятипалої кишки не виявлено.

Консультація гастроентеролога, діагноз: «Цироз печінки нез'ясованого генезу, клінічна стадія А (за Чайлдом — П'ю). Портальна гіпертензія I ст., гепатолієнальний синдром, гепатоцелюлярна недостатність 0 ст.»

Консультація офтальмолога: виявлено міопатію слабого ступеня обох очей (Vis OU=0,9).

На МРТ головного мозку: ураження базальних ядер головного мозку (за типом інтоксикаційних уражень), гідроцефалія незначного ступеня (рисунки).

**Рисунок** Гіперінтенсивні ділянки ураження в режимі T2W, FLAIR в стовбурі головного мозку (А–Б) та базальних гангліях (В–Г)



Враховуючи скарги (повільна тиха вимова складами), анамнез захворювання (затерпання лівої половини обличчя та лівої руки, порушення мови, отруєння сушеними кальмарами), об'єктивного обстеження (мова дизартрична, нечіткість виконання координаторних проб; перкуторно нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 2 см, край щільний, загострений, неболючий), дані інструментальних досліджень (печінка змінена — ехогенність тканини підвищена; неоднорідна за рахунок помірно виражених дрібновогнищевих фіброзних змін та ділянок зниженої ехогенності, збільшена на 2 см за рахунок фіброзних змін та ділянок зниженої ехогенності; v. porta розширена, 15 мм, контури її горбисті; селезінка збільшена), встановлено діагноз: «Хронічне дегенеративне захворювання базальних гангліїв із дизартрією та вираженою церебралією. Цироз печінки нез'ясованого генезу, клінічна стадія А (за Чайлдом — П'ю). Пор-

тальна гіпертензія I ст., гепатолієнальний синдром, гепатоцелюлярна недостатність 0 ст.»

Під час перебування пацієнтки у стаціонарі отримано результати лабораторних досліджень: церулоплазмін у сироватці крові — 0,03 г/л (норма 0,2–0,6 г/л), негативні маркери на вірусні гепатити.

Встановлено остаточний клінічний діагноз: «Хвороба Вільсона, або гепатолентикулярна дегенерація. Цироз печінки нез'ясованого генезу, клінічна стадія А (за Чайлдом — П'ю). Портальна гіпертензія I ст., гепатолієнальний синдром, гепатоцелюлярна недостатність 0 ст.»

Пацієнтці призначено дієту з виключенням продуктів, що містять мідь, пеніциламін і вітамін В<sub>6</sub>. Дано рекомендації щодо подальшого спостереження у лікаря.

**Обговорення клінічного випадку**

ХВ — рідкісне генетичне захворювання, яке повинне розглядатися в диференційній діагностиці за наявності у пацієнта неврологічних, психіатричних та/або печінкових проявів. Особливістю клінічного випадку є те, що ураження гепатобілярної системи і селезінки, визначені за даними ультрасонографії, симптомів цирозу печінки не виявлено. Неврологічні порушення як початковий прояв захворювання відмічають у 40–60% випадків, печінкові — у 40–59% [3]. Наша пацієнтка звернулася зі скаргами на порушення вимови слів, тобто основним було ураження нервової системи. Дизартрія як перший симптом відмічається у 46% випадків ХВ. Залежно від локалізації ураження і домінуючого клінічного симптому порушення мови може мати такі форми: 1) поєднана, 2) атактична (мозочкова), 3) дистонічна (гіперкінетична), 4) гіпокінетична (паркінсонічна), 5) спастична (псевдобульбарна) [5]. У наведеному клінічному випадку дизартрія була поєднана (атактична і гіпокінетична). В одному з досліджень кільце Кайзера — Флейшера виявлено у 100% пацієнтів із неврологічними проявами, у 86% — з печінковими [7]. Цікавим є те, що, незважаючи на превалювання неврологічних проявів, корнеального відкладення пігменту не відмічено. За бальною системою діагностики ХВ, що прийнята на 8-му Міжнародному з'їзді з хвороби Вільсона (Лейпциг, 2001), діагноз підтвердити не вдалося, оскільки в Україні обмежене дослідження міді в паренхімі печінки і генетичне тестування. Однак за порівнянням результатів лабораторних тестів з даними атомної абсорбційної спектроскопії біоптатів печінки пацієнтів з гепатолентикулярною дегенерацією з визначенням концентрації міді підтверджено, що чутливість визначення в сироватці крові вмісту міді та церулоплазміну, добової екскреції міді з сечею становить 85; 83 та 53% відповідно [8]. У нашій пацієнтки результати лабораторних обстежень підтвердили діагноз. Характерні МРТ-ознаки при ХВ «лице гігантської панди» або «лице малої панди» притаманні для невеликої кількості випадків [3]. Однак наш випадок особливий тим, що на МРТ-картині наявне мостове ураження з гіпоінтенсивністю центральних покривкових трактів і гіперінтенсивністю відкриття акведуктуса в четвертий шлуночок. Оскільки дизартрія може розвиватися внаслідок ураження базальних гангліїв (екстрапірамідна система), ядер мозочка (та їхніх трактів) і верхніх моторних нейронів (ядра стовбура або пірамідні тракти), то диференційну діагностику ми проводили із захворюваннями, при яких також спостерігається ураження цих структур, а саме: розсіяний склероз, атаксія Фрідрейха, хвороба Крейтцфельда — Якоба, паркінсонізм [9]. У нашій пацієнтки результати МРТ головного мозку і наявна картина виключили деякі з цих захворювань. В анамнезі життя відсутні факти щодо алкогольної хвороби печінки або медикаментозно-індукованого ураження печінки. Однак можливий «overlap»-синдром за наявності вірусного або аутоімунного гепатиту [10]. У нашій пацієнтки антитіла до гепатиту А, HBsAg, anti-HCV були негативними.

Лікування ХВ можна розділити на 2 види: лікування симптоматичних і асимптоматичних пацієнтів. Рациональність такого розподілу полягає в тому, що у перших захворювання прогресує швидше, ураження печінки збільшується з тривалістю хвороби. У пацієнтів без симптомів метою терапії є попередження розвитку проявів захворювання, допомога в цьому випадку не є ургентною порівняно з хворими, які мають печінкові і неврологічні прояви. Після початкового лікування симптоматичні пацієнти стають стабільними або асимптомними і лікування розглядається як підтримувальне.

Згідно з протоколами лікування використовують хелатну терапію, що включає пеніциламін або триєтин, які спрямовані на збільшення сечової екскреції міді. Стадія початкової терапії не обмежена часовими рамками [10]. Нашій пацієнтці призначено пеніциламін 250 мг/добу з поступовим (кожні 4–7 днів) підвищенням дози, а також вітамін В<sub>6</sub> 50 мг/добу, оскільки при застосуванні пеніциламіну часто розвивається недостатність піридоксину.

Звертає увагу отруєння пацієнтки сушеними кальмарами, оскільки саме вони стали тригерним фактором розвитку захворювання. За вмістом міді цей продукт знаходиться на 4-му місці після печінки тріски, какао-порошку і яловичої печінки [11]. Тому великого значення набувало дотримання пацієнткою дієти з виключенням продуктів, багатих на мідь: горіхи, шоколад, гриби, печінка. У пацієнтів із неврологічними проявами ХВ усунення симптомів відбувається повільніше, іноді позитивні зміни стають помітні тільки після 3 років лікування [12]. Моніторинг терапії полягає в оцінці ефективності, дотриманні пацієнтом лікування і контролі побічних реакцій [10]. Для своєчасного виявлення побічних ефектів хелатної терапії необхідно контролювати клінічний аналіз крові (включаючи рівень тромбоцитів) і загальноклінічний аналіз сечі з початку лікування кожні 3 дні, потім щотижня протягом місяця, 1 раз на 2 тиж протягом перших 6 міс лікування, в подальшому — щомісяця; біохімічні показники крові (загальний білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатаміно-трансфераза, лужна фосфатаза, креатинін, сечовина) в стадії початкової терапії — 1 раз на 3 міс, надалі — 1 раз на пів року. Не менше ніж 1 раз на рік слід здійснювати рентгенологічне або ультразвукове дослідження нирок і сечовивідних шляхів [11].

Більшість лікарів вважають ХВ дуже рідкісним захворюванням і, як правило, не враховують її в диференційній діагностиці захворювань печінки і нервової системи. Однак це рідкісне генетичне захворювання слід брати до уваги за наявності у пацієнта печіночких, неврологічних і психіатричних проявів. Серед лабораторно-інструментальних методів перші місця за актуальністю посідають виявлення кілець Кайзера — Флейшера за допомогою щільної лампи та лабораторні тести з визначенням церулоплазміну в сироватці крові, добової екскреції міді з сечею, «вільної» міді в сироватці крові, концентрації міді в тканині печінки. МРТ головного мозку — найцінніший нейровізуалізаційний метод, який використовують при діагностиці ХВ. Адекватне лікування хелаторами міді слід негайно розпочати після діагностики захворювання і продовжувати протягом усього життя, аби уникнути незворотних наслідків ураження печінки і нервової системи. Важливий моніторинг лікування з метою його ефективності та уникнення розвитку небажаних побічних реакцій препаратів.

### Список використаної літератури

1. Scheiber I.F., Brúha R., Dušek P. (2017) Pathogenesis of Wilson disease. *Handb. Clin. Neurol.*, 142: 43–55. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7.
2. Stapelbroek J.M., Bollen C.W., van Amstel J.K. et al. (2004) The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: results of a meta-analysis. *J. Hepatol.*, 41(5): 758–763. doi: 10.1016/j.jhep.2004.07.017.

### Відомості про авторів:

Шульга Ольга Дмитрівна — доктор медичних наук, завідувач неврологічного відділення КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, кафедра клінічної медицини Волинського національного медичного університету імені Лесі Українки, Луцьк, Україна.

Гриб Вікторія Анатоліївна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, Україна.

Юрко Олена Андріївна — лікар-невропатолог, КП «Ківерцівська центральна лікарня» Ківерцівської міської ради, Ківерці, Україна.

Потапович Петро Васильович — лікар-невропатолог, КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, Луцьк, Україна.

Купновицька-Сабодаш Марта Юріївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Шульга Ольга Дмитрівна  
43005, Луцьк, просп. Президента Грушевського, 21  
E-mail: shulgaolga@ukr.net

3. Pfeiffer R.F. (2016) Wilson Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(4 Movement Disorders): 1246–1261. doi: 10.1212/CON.0000000000000350.
4. www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\_769\_ykpmd\_vils.pdf.
5. Członkowska A., Litwin T., Chabik G. (2017) Wilson disease: neurologic features. *Handb. Clin. Neurol.*, 142: 101–119. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.0010-0.
6. EASL (2012) Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.*, 56: 671–685.
7. Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S. et al. (2007) Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)*, 86(2): 112–121. doi: 10.1097/MD.0b013e318045a00e.
8. Mahjoub F., Fereiduni R., Jahanzad I. et al. (2012) Atomic Absorption Spectrometry in Wilson's Disease and Its Comparison with Other Laboratory Tests and Paraclinical Findings. *Iran J. Pediatr.*, 22(1): 52–56. PMID: 23056859.
9. Hermann W. (2019) Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann. Transl. Med.*, 7(Suppl. 2): S63. doi: 10.21037/atm.2019.02.07.
10. Schilsky M.L. (2017) Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Clin. Liver Dis.*, 21(4): 755–767. doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011.
11. search.jigazakon.ua/\_doc2.nsf/link1/MOZ26291.html.
12. Brewer G.J., Terry C.A., Aisen A.M., Hill G.M. (1987) Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol.*, 44(5): 490–493. doi: 10.1001/archneur.1987.00520170020016.

## Atypical manifestations of Wilson — Konovalov disease (clinical case)

O.D. Shulga<sup>1,2</sup>, V.A. Gryb<sup>3</sup>, O.A. Yurko<sup>4</sup>, P.V. Potapovych<sup>1</sup>, M.Yu. Kupnovytska-Sabadosh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Volyn Regional Clinical Hospital of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine

<sup>2</sup>Volyn National Medical University named after Lesya Ukrainka, Lutsk, Ukraine

<sup>3</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>4</sup>Kiverts Central Hospital of Kiverts City Council, Kiverts, Ukraine

**Abstract.** Wilson's disease is a rare genetic disorder that should be considered in the differential diagnosis if the patient has neurological, psychiatric and/or hepatic manifestations. The most common manifestations of liver damage in Wilson's disease are slowly progressive liver failure with cirrhosis, ascites, varicose veins of the esophagus, splenomegaly. Symptoms of nervous system damage are often nonspecific and include behavioral, personality, and cognitive impairment, less often tremor, dysarthria, and dysphonia. The article considers modern aspects of etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis of Wilson's disease, as well as our own clinical observation of the case of newly detected hepatolenticular degeneration in a 29-year-old patient. This clinical case is interesting for the lesion of the brain stem (bridge) on the background of a typical lesion of the basal ganglia.

**Key words:** Wilson's disease, hepatolenticular degeneration, copper, metabolism, pathogenesis.

### Information about the authors:

Shulga Olga D. — Doctor of Medical Sciences, Head of the Neurological Department of the Volyn Regional Clinical Hospital of the Volyn Regional Council, Department of Clinical Medicine, Volyn National Medical University named after Lesya Ukrainka, Lutsk, Ukraine.

Gryb Viktoriia A. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Yurko Olena A. — neurologist, Kiverts Central Hospital of Kiverts City Council, Kiverts, Ukraine.

Potapovych Petro V. — neurologist, Volyn Regional Clinical Hospital, Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine.

Kupnovytska-Sabadosh Marta Yu. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

### Address for correspondence:

Olga Shulga  
43005, Lutsk, President Hrushevsky ave, 21  
E-mail: shulgaolga@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 09.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 20.12.2021



# Пам'яті видатного вченого П.В. Волошина

Відчуття великої втрати! 27 жовтня 2021 р. відійшла у вічність велика людина, яка була для нас прикладом відданості науці, символом професійної гідності, порядності, любові до нашої Вітчизни, — патріарх української неврологічної школи, великий вчений, вчитель, друг — **Петро Власович Волошин**.

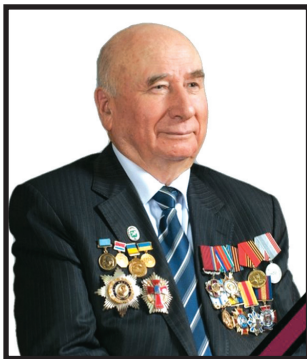
Петро Власович Волошин народився 13 січня 1928 р. У 1959 р. закінчив із відзнакою Харківський медичний інститут, у 1962 р. — аспірантуру. Захистив кандидатську дисертацію, у 1973 р. — докторську, працював доцентом Харківського медичного інституту. У 1974 р. одержав вчене звання професора. Був завідувачем кафедри, деканом, проректором із наукової роботи Чернівецького медичного інституту. Впродовж 40 років, з 1977 по 2017 р., — директор ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» і водночас завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

За час керівництва П.В. Волошина інститут із найнижчої категорії науково-дослідного інституту перейшов у найвищу, одержав статус провідної в Україні комплексної багатопрофільної наукової установи в галузі неврології, психіатрії та наркології, філії якої були відкриті також у Києві та Феодосії. При інституті була відкрита власна клініка на 270 ліжок, консультативна поліклініка на 250 відвідувань за добу. З 2000 р. інститут переведено у систему Національної академії медичних наук (НАМН) України. Зараз в інституті 76 кандидатів наук, 19 докторів, із них 11 професорів, 85% лікарів мають вищу лікарську категорію.

П.В. Волошин — відомий в Україні і за її межами вчений-психоневролог, який підтримував творчі зв'язки з багатьма науковцями, університетами та науковими установами країн Європи та США. Йому були притаманні багатогранність і глибина наукових інтересів, під його керівництвом визначалися пріоритетні напрямки психоневрологічної науки в Україні, проводилися дослідження з найактуальніших проблем, що виникали на часі. Започатковані фундаментальні і прикладні дослідження невропатології опікової хвороби, судинних захворювань головного мозку, проблем нейроінфекції, дегенеративних захворювань нервової системи, депресій і суїцидів, психічних захворювань широкого нозологічного спектра, алкоголізму і наркоманії.

П.В. Волошин одним із перших в Україні ініціював вивчення психоневрологічних та психологічних аспектів медицини катастроф та екстремальних ситуацій, зокрема наслідків аварій на Чорнобильській АЕС, дослідженнями яких вперше доведено негативний вплив малих доз радіації на нервову систему людини. Були розпочаті і поглиблені актуальні нейрофізіологічні та медико-психологічні дослідження для космічних центрів СРСР, України, Українського антарктичного центру. Інститут одним із перших у країні розпочав дослідження психоневрологічних проблем вибухової черепно-мозкової травми та реабілітації воїнів АТО і вимушених переселенців із зони військових дій.

Ідеї і доробки П.В. Волошина покладені в основу багатьох методик лікування, профілактики і диференційної діагностики. Автор понад 580 наукових праць, 30 монографій та посібників, 32 винаходів і патентів, він створив велику сучасну національну наукову школу психоневрології: під його керівництвом виконані 24 докторські і 65 кандидатських дисертацій. Уже не одне покоління неврологів, психіатрів і наркологів, учнів Петра Власовича, які добре відомі в наукових колах Європи і світу, зміцнює авторитет вітчизняної науки у світовій медичній спільноті. Його учні — велика плеяда вітчизняних вчених і практиків із країн СНД і зарубіжжя, які очолюють наукові установи, кафедри, підрозділи, практичні заклади охорони здоров'я по всій Україні і за кордоном, продовжують наукові традиції, закладені П.В. Волошином. Серед його



учнів 7 одержали звання заслуженого діяча науки і техніки України, 5 — лауреата Державної премії України, 8 — заслуженого лікаря України, 1 — Героя України, 1 — народного лікаря СРСР.

За керівництва П.В. Волошина інститут підтримував міцні творчі зв'язки з науково-дослідними установами різного профілю і рівня в країні та за рубежом для вирішення медичних проблем на стику наук. Серед них університети США (штат Мічиган), Канади (Торонто), міжнародна організація «Генетика людини» у рамках ЄС (Велика Британія), клініки Швейцарії (Цюрих), Німеччини (Дортмунд), Фінляндії, Польщі (Ополе).

П.В. Волошин був членом правління Європейської асоціації неврологів, членом європейських експертних комісій, що сприяли зростанню і зміцненню авторитету вітчизняної психоневрології у світовій медицині.

На базі інституту працює президія ГО «Асоціація науково-практичного товариства неврологів, психіатрів і наркологів України», президентом якої понад 35 років був П.В. Волошин.

П.В. Волошин був головою експертної комісії НАМН та МОЗ України «Неврологія», головою спеціалізованої вченої ради із розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) медичних наук, головним редактором журналу «Український вісник психоневрології» й одного з найстаріших зарубіжних медичних журналів «The Lancet Neurology», членом редакційних рад ще 10 фахових медичних видань.

Внесок П.В. Волошина у психоневрологічну науку високо оцінений світовою медичною спільнотою. У 2004 р. Міжнародним біографічним центром (Кембридж, Велика Британія) Петро Власович визнаний міжнародним фахівцем року з охорони здоров'я, а у 2005 р. нагороджений дипломом досягнень у медицині та охороні здоров'я. У 2005 р. Американським біографічним інститутом (Рейлі, Північна Кароліна, США) П.В. Волошина включено до міжнародного довідника «Видатні уми XXI ст.».

За заслуги в розвитку психоневрологічної науки й охорони здоров'я П.В. Волошина нагороджено орденом «За заслуги» III ступеня (1997), орденом Дружби народів (1981), Морським хрестом III ступеня, 6 медалями, почесними грамотами Верховної Ради України, МОЗ України, НАМН України. Ім'я П.В. Волошина занесене до Алеї трудової слави України. Петро Власович — лауреат рейтинг-конкурсу «Харків'янин року» 2005 р., Почесний громадянин м. Харків. Ім'я П.В. Волошина можна знайти в томах «Енциклопедії сучасної України», у багатьох довідниках та біографічних виданнях, таких як «Хто є хто в Україні», «Медична еліта України», «Україна медична», у виданнях міжнародної іміджевої програми «Лідери XXI століття».

Глибоко сумуємо з приводу втрати — смерті Петра Власовича Волошина. Спочивайте в мирі, наш дорогий Друже. Пам'ять про Вас назавжди збережеться в наших серцях...

*Колектив ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», колектив кафедри неврології та нейрохірургії Харківської академії післядипломної освіти, Президія ГО «Асоціація науково-практичного товариства неврологів, психіатрів і наркологів України», головний редактор журналу «Український медичний часопис» професор І.С. Зозуля — друг і соратник.*