

# GRACI VEN

ГРАЦИВЕН

БІЛЬШЕ  
НІЖ ПРОСТО **ВЕНОТОНІК!**

- УСУВАЄ СИМПТОМИ ТА НАСЛІДКИ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ
- УКРІПЛЮЄ СТІНКИ ВЕНОЗНИХ, АРТЕРІАЛЬНИХ, КАПІЛЯРНИХ ТА ЛІМФАТИЧНИХ СУДИН
- ПОЛІПШУЄ РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ
- ПОКРАЩУЄ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ КРОВІ ТА ЖИВЛЕННЯ ТКАНИН, В Т.Ч. У ДІЛЯНКАХ ПОРУШЕНОГО ВЕНОЗНОГО ТА/АБО ЛІМФАТИЧНОГО ВІДТОКУ
- ЗАПОБИГАЄ ПЕРЕДЧАСНОМУ СТАРІННЮ СУДИН
- МАЄ ПОТУЖНІ АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ

## СКЛАД

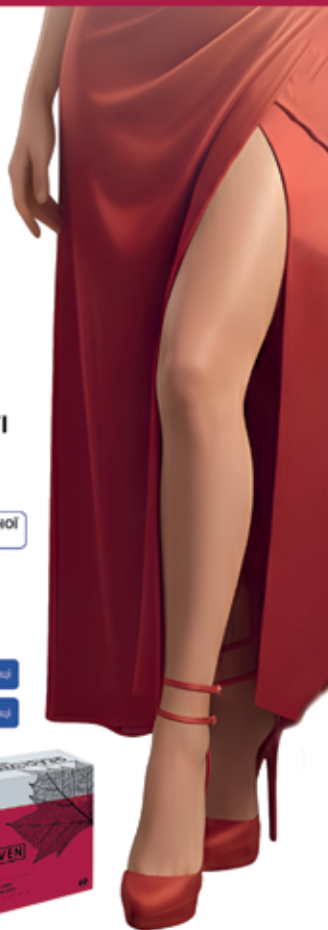
ГІДРОСМІН (300 МГ/КАПС)	ГЕСПЕРИДИН (30 МГ/КАПС)	ЕКСТРАКТ КІНСЬКОГО КАШТАНУ (30 МГ/КАПС)	ЕКСТРАКТ ІГЛИЦЬ КОЛЮЧОЇ (30 МГ/КАПС)
ЕКСТРАКТ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО (30 МГ/КАПС)	L-АРГІНІН (150 МГ/КАПС)	ВІТАМІН С (АСКОРБІНОВА КИСЛОТА, 40 МГ/КАПС)	

## СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ:

<b>Активний курс</b>	3 лікувальною метою	по 2 капсули 2 рази на день	2-3 місяці
<b>Підтримуючий курс</b>	3 профілактичною метою або після завершення активного курсу	по 1 капсулі 2 рази на день	2-3 місяці

ГРАЦИВЕН вживають під час їди, запиваючи 1 склянкою питної води.

Більше інформації на сайті: [www.ufk.kiev.ua](http://www.ufk.kiev.ua)  
Розробник: ТОВ «Українська фармацевтична компанія»  
Телефон гарячої лінії: 0-800-500-614



№ 2  
(298) 2026

- Стандарти лікування
- Лекції, огляди
- Оригінальні дослідження, клінічні випадки
- Дистанційне навчання
- Офіційні сторінки, новини, коментарі



№ 2 (298) / 2026

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.  
Виходить 10 разів на рік

**Головний редактор:** Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Корост Я. В., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гюргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

**Засновник і видавець:** ТОВ «Медікс Груп»**Свідоцтво про державну реєстрацію** КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 16.03.2026 р.

**Адреса редакції та видавця:** 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45. тел. (044) 246-09-60, 246-09-61  
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

**Віддруковано** в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

**Начальник видавничого відділу:** Корост Я.**Випусковий редактор:** Мотрук Д.**Дизайн і верстка:** ТОВ «Медікс Груп»**Розповсюдження:** ТОВ «Медікс Груп»

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2026

## «MEDICINES OF UKRAINE»

№ 2 (298) / 2026

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

**Chief editor:** Barna O. M.**Editorial Council**

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetitneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Korost Ya. V., Mankovskyi B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

**Founder and publisher:** LLC «Medix Group»**Certificate of state registration of a legal entity** KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 16.03.2026

**Editorial office and publisher address:** 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

**Published in LLC«Drukarnia«Litera»** 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

**Head of the publications department:** Ya. Korost**Production editor:** D. Motruk**Design and layout:** LLC «Medix Group»**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2026

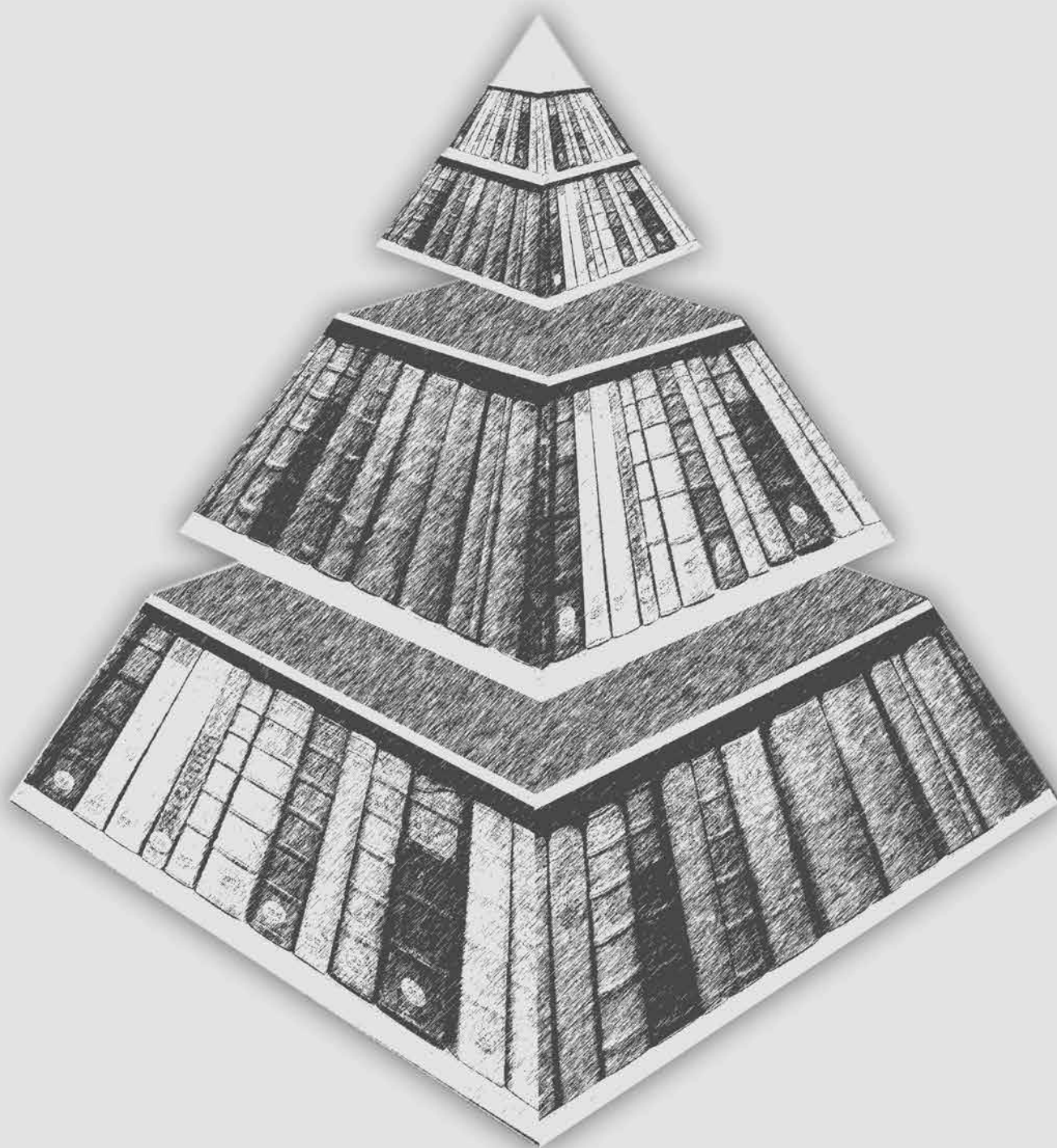
© LLC «MEDIX Group», 2026

# Зміст

<b>ПІРАМІДА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ</b>	
УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ ТА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ. ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА (АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ). ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	5
<b>ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ</b>	
ЦІЛЬОВА ЧАСТОТА СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ КОРОНАРНИМИ СИНДРОМАМИ – ВІДКРИТІ ПИТАННЯ П. О. Лазарев.....	10
МОЖЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ НЕЙРО- ТА ВАЗОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ С. Г. Бурчинський, М. А. Калініченко.....	13
РАЦІОНАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ Я. В. Корост.....	20
РОЗЛАД АДАПТАЦІЇ В УМОВАХ ТРИВАЛОГО СТРЕСУ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ І МІСЦЕ ФЕНІБУТУ.....	24
<b>ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ</b>	
ЕФЕКТИВНІСТЬ СПРЕЮ ДЛЯ ОЧЕЙ АЛЕРГІКС ФРІ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНОКОН'ЮНКТИВІТУ І. В. Гогунська, Т. В. Смагіна, В. В. Нестерчук.....	27
<b>ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ</b>	
СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПРЕПАРАТИ ПРИ ВАГІТНОСТІ А. В. Жадан, О. В. Радченко, О. Г. Почепцова.....	39
ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ.....	46
<b>ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ</b>	
ВІД ПОЧАТКУ БЕРЕЗНЯ ЗДІЙСНЮВАТИМЕТЬСЯ РЕАЛІЗАЦІЯ ЛІКІВ НА АВТОЗАПРАВНИХ СТАНЦІЯХ ТА ОБМЕЖУВАТИМЕТЬСЯ АСОРТИМЕНТ АПТЕК, РОЗМІЩЕНИХ У ЛІКАРНЯХ.....	48
«УКРАЇНА МОЖЕ ВТРАТИТИ ДО 75 % РИНКУ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ», – ЗАСТЕРІГАЄ ЄВРОПЕЙСЬКА БІЗНЕС АСОЦІАЦІЯ.....	49
ОЧІЛЬНИК МОЗ УКРАЇНИ ЗУСТРІВСЯ ІЗ ПРЕДСТАВНИКАМИ АМЕРИКАНСЬКОЇ ТОРГОВЕЛЬНОЇ ПАЛАТИ, ЩОБ ОБГОВОРТИ ПИТАННЯ РЕГУЛЮВАННЯ УКРАЇНСЬКОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СЕКТОРУ.....	49
МОЗ ЗАТВЕРДИЛО ПЛАН ПОЕТАПНОГО ВПРОВАДЖЕННЯ ЗМІН В Е-РЕЦЕПТИ ЩОДО ТРЬОХ НАЙНИЖЧИХ ЦІН ІЗ НАЦКАТАЛОГУ.....	50

# Contents

<b>EVIDENCE BASED MEDICINE PYRAMID</b>	
UNIFIED CLINICAL PROTOCOL FOR PRIMARY AND SPECIALIZED MEDICAL CARE. HYPERTENSIVE DISEASE (ARTERIAL HYPERTENSION). SELECTED PROVISIONS.....	5
<b>LECTURES, REVIEWS</b>	
TARGET HEART RATE IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROMES – OPEN QUESTIONS P. O. Lazarev.....	10
POSSIBILITIES OF COMBINED NEURO- AND VASOPROTECTION IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA S. G. Burchinsky, M. A. Kalinichenko.....	13
RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS Ya. V. Korost.....	20
DISORDER OF ADAPTATION IN THE MINDS OF SEVERE STRESS: CURRENT APPROACHES TO TREATMENT AND USE OF PHENIBUT.....	24
<b>ORIGINAL RESEARCH, CLINICAL CASES</b>	
EFFECTIVENESS OF ALLERGIKS FREE EYE SPRAY IN THE COMPLEX TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS I. V. Gogunska, T. V. Smagina, V. V. Nesterchuk.....	27
<b>CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)</b>	
CARDIOVASCULAR DRUGS DURING PREGNANCY A. V. Zhadan, O. V. Radchenko, O. G. Pocheptsova.....	39
TEST TASKS FOR SELF-CONTROL..... <small>CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)</small>	46
<b>OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS</b>	
THE BIRCH TREE APPEARS ON THE COB SALE OF LIQUIDS AT GAS STATIONS AND THERE IS A WIDE RANGE OF PHARMACIES, PLACEMENTS AT HOSPITALS.....	48
«UKRAINE CAN SPEND UP TO 75% OF THE MARKET CLINICAL TRIALS», – MONITORED BY THE EUROPEAN BUSINESS ASSOCIATION.....	49
RESIDENT OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE MET WITH REPRESENTATIVES AMERICAN CHAMBER OF COMMERCE, TO DISCUSS FOOD REGULATION UKRAINIAN PHARMACEUTICAL SECTOR.....	49
THE MINISTRY OF HEALTH HAS APPROVED A PHASED PLAN MAKING CHANGES TO THE E-RECIPE THREE LOWEST PRICES FROM THE NATIONAL CATALOG.....	50



# Піраміда доказової МЕДИЦИНИ

# Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія). Вибрані положення

Закінчення, початок у № 9–10, 2025, № 1, 2026

## 5. Спостереження пацієнтів з АГ

На етапі підбору антигіпертензивної терапії частота візитів визначається індивідуально з урахуванням початкового рівня АТ, відповіді на лікування, тяжкості перебігу АГ (наявність ураження органів-мішеней, ССЗ, ХХН), а також супутніх захворювань. Протягом перших двох тижнів варто очікувати зниження АТ при призначенні подвійної комбінації, подальше менше прогресивне зниження АТ може мати місце протягом ще кількох тижнів. Натомість, з монотерапією зниження АТ, як правило, відбувається повільніше. Тому доцільним є контроль ефективності призначеної терапії в інтервалі 2–4 тижнів від її ініціації.

Після досягнення цільового АТ для більшості пацієнтів з АГ доречним є проведення візитів 2 або 4 рази на рік протягом першого року від початку лікування. Після першого року раціональною частотою можуть бути 1–2 візити на рік, якщо стан пацієнта стабільний, рівень АТ залишається в межах цільового діапазону за даними домашнього моніторингу АТ (якщо його здійснення можливо) і пацієнти не мають проблем, пов'язаних із лікуванням.

Основні заходи під час візитів при спостереженні пацієнтів з АГ представлено в таблиці 17.

Таблиця 17. Спостереження пацієнтів з АГ

<p><b>Діагностика АГ</b> Збір анамнезу пацієнта, фізикальний огляд Вимірювання офісного АТ, яке за можливості доповнюється 24-год АМАТ/ДМАТ Базові / розширені лабораторні дослідження ЕКГ Оцінка СС-ризиків і ГУОМ Ініціація: МСЖ, медикаментозного лікування</p>
<p><b>Початковий етап – досягнення оптимального контролю АТ</b> Впродовж перших 3-х міс. повторний візит для вимірювання АТ, можливо проведення візиту віддалено Перевірка прихильності до лікування, в тому числі немедикаментозного Вибрані лабораторні тести, ЕКГ за необхідності Корекція антигіпертензивної терапії за необхідності Мета: досягнення цільового АТ протягом 3 міс.</p>
<p><b>Річне спостереження – утримання оптимального контролю АТ</b> За відсутності проблем із контролем АТ у пацієнтів низького СС-ризиків повторний візит через 1 рік За наявності проблем з контролем АТ, а також за високого СС-ризиків повторний візит &lt;1 року Програма повторного візиту: Оцінка даних ДМАТ, прихильності та МСЖ Фізикальний огляд Вимірювання офісного АТ Базові / розширені лабораторні дослідження ЕКГ Повторна оцінка СС-ризиків і ГУОМ</p>
<p><b>Тривале спостереження – після 1-го року утримання оптимального контролю АТ</b> За відсутності проблем із контролем АТ у пацієнта низького СС-ризиків щорічні візити, які передбачають базове обстеження; розширене обстеження (оцінка ГУОМ) кожні 3 роки Для пацієнта з недостатнім контролем АТ або з високим СС-ризиком або з лікуваною вторинною АГ рекомендований індивідуалізований підхід з більшою частотою візитів</p>

Примітки: АМАТ – 24-годинне амбулаторне моніторування АТ; ДМАТ – домашнє моніторування АТ; ГУОМ – обумовлене гіпертензією ураження органів-мішеней; МСЖ – модифікація способу життя; СС-ризик – серцево-судинний ризик.

Пацієнти мають бути поінформовані, що показники АТ можуть бути дещо нижчими влітку, порівняно з зимовими місяцями, через різницю в температурі у приміщенні та на вулиці, а також інші фактори. Крім того, варто пам'ятати, що АТ зростає в умовах гіпобаричної гіпоксії через ряд факторів, включаючи активацію симпатичної системи. Пацієнтам із АГ 2-го та 3-го ступенів з неконтрольованим АТ необхідно уникати перебування на висотах понад 2500 м над рівнем моря. Знаходження на нижчих висотах, як правило, не чинить негативного впливу на рівень АТ у гіпертензивних осіб, проте контроль АТ під час перебування на висоті може бути доцільним. Можливі порушення оксигенації крові та інші проблеми можуть збільшити ризик гіпобаричної гіпоксії на нижчих висотних рівнях у пацієнтів похилого віку або пацієнтів з захворюваннями дихальної або серцево-судинної системи.

## V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні клінічних маршрутів пацієнта (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за посиланням <http://www.drz.kiev.ua/>.

Перелік фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, зареєстрованих в Україні, наведений у Розділі 2. «Кардіологія. Лікарські засоби» Державного формуляра лікарських засобів.

### Кадрові ресурси

Первинна медична допомога:

Лікарі загальної практики-сімейні лікарі, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам з АГ.

Спеціалізована медична допомога:

Лікарі: терапевти, кардіологи, неврологи, ендокринологи, офтальмологи, нефрологи, лікарі-хірурги серцево-судинні, інші фахівці та середній медичний персонал, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з АГ.

**Матеріально-технічне забезпечення:** відповідно до табеля оснащення.

## VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

### 1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1) Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря клінічного маршруту пацієнта (КМП) з АГ.

2) Наявність у лікаря-кардіолога/терапевта КМП ведення пацієнта з АГ.

Лікарські засоби (порядок викладення не впливає на порядок призначення)

Фармакотерапевтичні групи	Лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами
<b>Діуретики</b>	Гідрохлортiazид, Індапамід, Хлорталідон, Торасемід, Фуросемід
<b>Бета-адреноблокатори</b>	Атенолол, Бетаксоллол, Біспролол, Есмолол, Карведилол, Метопролол, Небіволол, Пропранолол
<b>Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію)</b>	Амлодипін, Верапаміл, Дилтіазем, Лерканідипін, Ніфедипін, Фелодипін
<b>Інгібітори АПФ</b>	Еналаприл, Зофеноприл, Каптоприл, Квінаприл, Лізиноприл, Периндоприл, Раміприл, Трандолаприл
<b>Блокатори рецепторів ангіотензину II</b>	Азилсартан, Валсартан, Епросартан, Ірбесартан, Кандесартан, Лозартан, Олмесартан, Телмісартан
<b>Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів</b>	Спіронолактон, Еплеренон
<b>Альфа-адреноблокатори</b>	Доксазозин, Урапідил
<b>Антигіпертензивні препарати центральної дії</b>	Клонідин, Метилдопа, Моксонідин
<b>Ліпідомодифікуючі засоби</b>	Аторвастатин, Пітавастатин, Розувастатин, Симвастатин, Езетиміб
<b>Антитромбоцитарні препарати</b>	Ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель
<b>Прямі пероральні антикоагулянти</b>	Ривароксабан, Апіксабан, Дабігатран, Едоксабан
<b>Нітрати</b>	Нітрогліцерин
<b>Розчини електролітів</b>	Магнію сульфат

3) Відсоток пацієнтів з АГ, в яких АТ утримується у цільовому діапазоні.

4) Відсоток пацієнтів з АГ, для яких лікарем загальної практики-сімейним лікарем отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.

## 2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

### 1) Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря КМП ведення пацієнта з АГ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

- 2024 рік – 90 %.
- 2025 рік та подальший період – 100 %.
- Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП ведення пацієнта з АГ. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем загальної практики-сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медико-санітарної допомоги).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

### 2) Наявність у лікаря-кардіолога/терапевта КМП ведення пацієнта з ЦД2.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам чинного УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

- 2024 рік – 90 %.
- 2025 рік та подальший період – 100 %.
- Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями-кардіологами, лікарями-терапевтами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів-кардіологів, лікарів-терапевтів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів-кардіологів, лікарів-терапевтів, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів-ендокринологів, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів-кардіологів, лікарів-терапевтів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП ведення пацієнта з АГ типу. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем-кардіологом, лікарем-терапевтом.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

### **3) Відсоток пацієнтів з АГ, щодо яких лікарем загальної практики-сімейним лікарем отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.**

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих пацієнтів, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики-сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медичної допомоги) протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду пацієнта, виконання обов'язкових діагностичних процедур, визначених в УКПМД, а також наявність або відсутність ускладнень захворювання.

Пацієнти, для яких записи обов'язкових діагностичних процедур в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікар загальної практики-сімейний лікар (амбулаторія

сімейної медицини, центр первинної медико-санітарної допомоги); структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані про кількість пацієнтів надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. За наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма 025/0) – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики-сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медичної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма 025/0).

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження від всіх лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медичної допомоги), зареєстрованих в регіоні обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів лікаря загальної практики-сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини), пацієнтів з АГ, а також тих з них, для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта протягом звітного періоду. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з АГ, які перебувають під спостереженням у лікаря загальної практики-сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги).

Джерелом інформації є Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/0).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів лікаря загальної практики-сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з АГ, для яких наявні записи про медичний огляд протягом звітного періоду та наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням деталей медичного огляду.

Джерелом інформації є Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/0).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

### **4) Відсоток пацієнтів з АГ, у яких АТ утримується у цільовому діапазоні.**

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує якість медичної допомоги пацієнтам з АГ. При аналізі індикатора слід враховувати, що пацієнти, для яких немає достовірної інформації про АТ протягом

досліджуваного періоду, не можуть вважатися такими, для яких досягнуто цільовий рівень АТ.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медичної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. За наявності автоматизованої технології ЗОЗ, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма 025/0) – автоматизована обробка. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики – сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медичної допомоги) шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма 025/0).

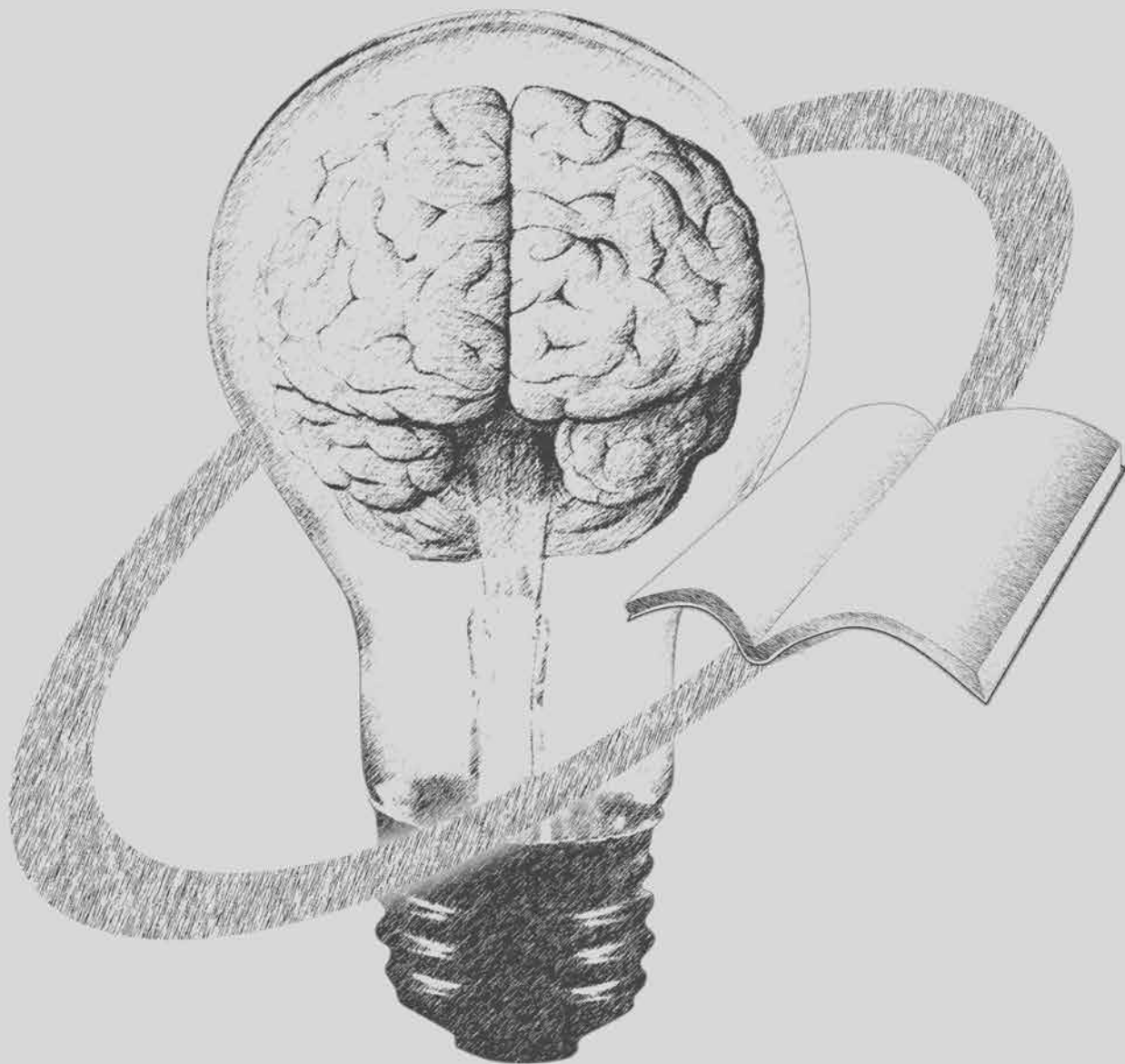
Знаменник складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під спостереженням у лікаря загальної практики – сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом АГ.

Джерелом інформації є: форма 025/о.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, які перебувають під спостереженням у лікаря загальної практики-сімейного лікаря (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медико-санітарної допомоги), з діагнозом АГ і для яких останній за датою запис результату вимірювання АТ на прийомі визначається у межах цільового діапазону <140/80 мм рт. ст. (<130/80 мм рт. ст., але не нижче 120/70 мм рт. ст. у пацієнтів молодше 65 років).

Джерелом інформації є: форма 025/о.

Значення індикатора наводиться у відсотках.



Лекції, огляди

УДК 616.12-005.4-036.12:616.124-008.313.2

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Цільова частота серцевих скорочень у пацієнтів із хронічними коронарними синдромами – відкриті питання

### Резюме

У статті розглянуто проблему визначення цільової частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів із хронічними коронарними синдромами. Проаналізовано сучасні європейські та американські рекомендації, а також результати рандомізованих досліджень і мета-аналізів щодо доцільності фармакологічного зниження частоти серцевих скорочень. Показано, що чинні рекомендації не мають достатнього доказового підґрунтя для встановлення чіткої цільової межі у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця без серцевої недостатності. Дані великих досліджень свідчать про можливі ризики надмірної брадикардії. Окремо обговорено переваги небівололу як вазодилатаційного бета-блокатора з помірним впливом на частоту серцевих скорочень і сприятливим профілем безпеки при артеріальній гіпертензії.

**Ключові слова:** хронічні коронарні синдроми, ішемічна хвороба серця, частота серцевих скорочень, бета-блокатори, небіволол, івабрадин, артеріальна гіпертензія, фармакотерапія, серцево-судинний ризик

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з ведення пацієнтів із хронічними коронарними синдромами (ХКС) 2024 року продовжують розглядати бета-блокатори та антагоністи кальцію як антиангінальну терапію першої лінії і визначають цільову частоту серцевих скорочень від 55 до 60 уд./хв [1]. При цьому дивним здається той факт, що рекомендації посилаються на 2 дослідження, в яких не йдеться про користь медикаментозного зниження ЧСС до вищезначеного рівня. В першому дослідженні продемонстровані результати 23-річного спостереження групи з 5713 безсимптомних працюючих чоловіків (віком від 42 до 53 років), жоден з яких не мав клінічно виявлених серцево-судинних захворювань [2]. Виявлено, що ризик загальної смерті та раптової смерті від інфаркту міокарда був підвищений в осіб із частотою серцевих скорочень у стані спокою понад 75 ударів на хвилину. Також продемонстровано мінімальний показник смертності в групі ЧСС менше 60 уд./хв. Але мова йде про генетично детерміновану ЧСС без медикаментозного втручання. В другому дослідженні, що є мета-аналізом результатів терапії 6108 пацієнтів з 26 досліджень [3], порівнювали терапію бета-блокаторами (ББ) з антагоністами Са з точки зору ризику виникнення серйозних серцево-судинних ускладнень без жодного аналізу вихідного або досягнутого показника ЧСС. У дослівному перекладі висновок викладено наступним чином: «Бета-блокатори можуть зменшити смертність та нестабільну стенокардію порівняно з відсутністю лікування, але не є більш ефективними, ніж інші антиангінальні засоби, для профілактики ішемії міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією». Таким чином, діючі Європейські рекомендації не спираються на жодне дослідження. Більше того, ретельний аналіз літератури та застосування штучного інтелекту демонструють, що прогностична користь від зниження ЧСС не продемонстрована в надійних рандомізованих дослідженнях для пацієнтів зі стабільною ІХС без серцевої недостатності або перенесеного

інфаркту міокарда в анамнезі. Мабуть тому Американські рекомендації (АНА/ACC) 2023 року щодо хронічної ішемічної хвороби серця не зазначають 55–60 уд./хв як чіткий цільовий рівень [4]. Натомість, радять титрувати ББ для полегшення симптомів стенокардії та обмеження частоти серцевих скорочень під час фізичного навантаження до досягнення «бажаного» рівня ЧСС. Клінічні цілі щодо досягнення такого рівня слід індивідуалізувати на основі симптомів та наявності супутніх захворювань (наприклад, серцевої недостатності). Якщо рекомендації з ведення пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [5] чітко спрямовують лікаря на досягнення ЧСС  $\leq 70$  уд./хв, то рекомендації з лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) не містять жодних вказівок щодо цільового рівня ЧСС [6]. При цьому вони визнають, що: «Цільова частота серцевих скорочень має бути нижче 80 ударів на хвилину. Якщо бета-блокатори протипоказані або не переносяться, розгляньте можливість використання недигідропіридинових ББК, на будь-якому етапі лікування... досягнення нижчої частоти серцевих скорочень до значення нижче 80 уд./хв та близько 70 уд./хв видається розумною додатковою метою лікування пацієнтів з гіпертензією та супутньою ІХС».

Більшість даних щодо фармакологічного зниження ЧСС у кардіологічних пацієнтів базуються на результатах досліджень з івабрадином. Дослідження SHIFT [7] та BEAUTIFUL [8] вивчали вищезначену проблему у пацієнтів із ХСН і продемонстрували позитивний вплив зниження ЧСС (в середньому до 64 уд./хв). Дослідження SIGNIFY (стабільна ішемічна хвороба серця та частота серцевих скорочень), в якому 85 % пацієнтів мали супутню АГ, продемонструвало недоцільність зменшення ЧСС менше 60 уд./хв [9]. Первинною кінцевою точкою дослідження SIGNIFY була сукупна смертність від серцево-судинних подій або нефатальний інфаркт міокарда. Після середнього періоду спостереження близько 27,8 місяців не було виявлено статистично значу-

щої різниці між івабрадином та плацебо для цієї кінцевої точки, але спостерігалась статистично незначуща тенденція до погіршення результату терапії. При цьому у попередньо визначеній підгрупі пацієнтів з більш тяжкою стенокардією (клас  $\geq$  II за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства) івабрадин був пов'язаний зі статистично значущим збільшенням комбінованої кінцевої точки на 18 % порівняно з плацебо ( $DI=1.03-1.35$ ,  $p=0.018$ ).

Єдиним великим рандомізованим дослідженням, в якому вивчали зв'язок між ЧСС у стані спокою та несприятливими наслідками у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), у яких в терапії АГ застосовувалися інші стратегії зниження ЧСС (верапаміл або атенолол), – є дослідження INVEST [10], в якому найменший ризик виникнення несприятливих подій (смерть, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт) спостерігався в підгрупі пацієнтів, що досягали ЧСС від 60 до 70 уд./хв. Слід зазначити, що підгрупа з ЧСС 70–75 уд./хв продемонструвала зовсім незначне підвищення ризику, порівняно з ЧСС від 60 до 70 уд./хв, і значно кращий результат, ніж у пацієнтів з ЧСС менше 60 уд./хв.

З огляду на вищеописану ситуацію з відсутністю чітких цільових показників зниження ЧСС при стабільній хронічній ІХС та/або АГ перед практичним лікарем постає питання, до якого рівня доцільно та безпечно знижувати ЧСС у таких пацієнтів.

Відповідь на це складне питання можуть надати результати останнього мета-аналізу, в якому оцінено вплив зниження ЧСС на серцево-судинні ускладнення, смертність та побічні ефекти у пацієнтів з АГ та/або серцево-судинними захворюваннями, в якому проаналізовано 74 рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) із застосуванням препаратів, що знижують ЧСС, на вибірці з 157 764 пацієнтів [11]. Важливі клінічні результати цього мета-аналізу полягають у декількох цікавих моментах:

1. В усіх дослідженнях з застосуванням ББ, що продемонстрували позитивний вплив на ризик виникнення ускладнень (крім інсультів!), досягнута ЧСС складала в середньому від 63 до 68 уд./хв.
2. Вплив зниження ЧСС був позитивним у РКД щодо серцевої недостатності та гострого інфаркту міокарда.
3. Втручання, що знижують ЧСС, не показали захисного ефекту в РКД щодо пацієнтів зі стабільною ІХС.
4. При АГ за умови вихідного показника ЧСС не більше 80 уд./хв зниження ЧСС призводило до 7 % збільшення летальних випадків і до зростання на 17 % кількості інсультів.
5. І найважливіше – результати цього мета-аналізу не свідчать про доцільність зниження ЧСС менше 65 уд./хв. Таким чином переконливо продемонстровано, що у кардіологічних пацієнтів доцільно починати або інтенсифікувати лікування препаратами, що знижують ЧСС, при значеннях, що перевищують 80 уд./хв, та розглядати значення ЧСС до рівня 65–70 уд./хв як оптимальну ціль терапії.

Цікаве та корисне положення міститься в публікації відомих світових експертів Франца Мессерлі та Шпірала Бангалора 2025 року, що пропонує лікарю перед призначенням препаратів, що зменшують ЧСС, поставити перед собою наступне питання: «Чи може мій пацієнт переносити ризик стійкого підвищення систолічного центрального артеріального тиску на

10 мм рт. ст., коли я намагаюся знизити частоту серцевих скорочень на 10 уд./хв?» [12].

Щодо призначення ББ у контексті вищезазначеної проблеми небіволол може мати певні переваги, як особливий ББ, який за рахунок NO-опосередкованої вазодилатаційної дії приводить до більш помірного зниження ЧСС, порівняно з бісопрололом і метопрололом. У дослідженні BENEFIT-KOREA, в якому брали участь 3011 пацієнтів з АГ, що отримували небіволол як моно- або додаткову терапію протягом 24 тижнів, продемонстрована здатність препарату знижувати ЧСС залежно від вихідного рівня [13]. Значне зниження ЧСС, порівняно з вихідним рівнем, спостерігалось при застосуванні небівололу через 12 та 24 тижні у пацієнтів з вихідною ЧСС 70–79 та  $\geq$  80 уд./хв (в обох випадках  $P<0,001$ ); максимальне зниження ЧСС від вихідного рівня спостерігалось в учасників з вихідною ЧСС  $\geq$  80 уд./хв. У групі пацієнтів з ЧСС  $<70$  уд./хв (середнє значення 64,5 уд./хв) зниження було статистично незначущим і складало близько 1 уд./хв. Вважається, що саме NO-модульовальна дія приводить до більш помірного зниження ЧСС. Вазодилатація приводить до зменшення післянавантаження і навіть до легкого рефлекторного збільшення симпатичного тону, що забезпечує менший ризик брадикардії. Цей особливий механізм дії, можливо, пояснює й результати щойно оприлюдненого в січні цього року ретроспективного когортного дослідження 99 902 пацієнтів з АГ без серцевої недостатності (третина мала іншу супутню серцево-судинну патологію, переважно ІХС), що продемонструвало достовірно нижчий ризик смертності від усіх причин (-27 %) та серйозних несприятливих серцево-судинних подій при застосуванні небівололу, порівняно з карведилолом, бісопрололом та іншими ББ [14].

## Висновки

- Цільовий показник ЧСС у пацієнтів зі стабільною хронічною ІХС на сьогодні не визначений.
- Згідно з результатами останнього мета-аналізу, орієнтація на ЧСС 65–70 уд./хв для всіх порогів ЧСС вище 70 уд./хв видається доцільною у більшості кардіологічних пацієнтів.
- Безпека зниження ЧСС при хронічній ІХС  $<65$  уд./хв не доведена.
- Вазодилатаційний ББ небіволол має переваги в терапії АГ перед звичайними  $\beta$ 1-селективними препаратами та карведилолом.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes // Eur Heart J. – 2024. – Vol. 45 (36). – P. 3415–3537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177.
2. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352(19). – P. 1951–1958.
3. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis / Shu de F. [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 330–341.
4. Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint

- Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. – 2023. – Vol. 148 (9). – P. e9–e119.
5. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.
  6. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J*. – 2024. – Vol. 45 (38). – P. 3912–4018.
  7. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9744). – P. 875–885.
  8. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – baseline characteristics of the study population / Beautiful Study Group; Ferrari R. [et al.] // *Cardiology*. – 2008. – Vol. 110 (4). – P. 271–282.
  9. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure / K. Fox [et al.] // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371 (12). – P. 1091–1099.
  10. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) / R. Kolloch [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29 (10). – P. 1327–1334.
  11. Heart rate-lowering drugs and outcomes in hypertension and/or cardiovascular disease: a meta-analysis / E. Sanidas [et al.] // *Eur Heart J*. – 2025. – Vol. 46(27). – P. 2657–2669.
  12. Messerli F. H. The double-edged sword of heart rate lowering in cardiovascular disease / F. H. Messerli, L. Hofstetter, S. Bangalore // *Eur Heart J*. – 2025. – Vol. 46 (27). – P. 2670–2672.
  13. Posttreatment pulse rate reduction and not baseline pulse rate as an indicator of blood pressure response to nebivolol: a subanalysis from the real-world BENEFIT-KOREA study / J. Shin [et al.] // *Clin Hypertens*. – 2025. – Vol. 31. – P. e8. DOI: 10.5646/ch.2025.31.e8.
  14. Comparative Effectiveness and Outcomes of Nebivolol Versus Other Beta Blockers in Patients With Hypertension: A Multicenter Cohort Study / Yu-Cheng Chang [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2026. – Vol. 15. – P. e044910

## Summary

### Target heart rate in patients with chronic coronary syndromes – open questions

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article discusses the problem of determining the target heart rate (HR) in patients with chronic coronary syndromes. The current European and American recommendations, as well as the results of randomized trials and meta-analyses on the feasibility of pharmacological heart rate reduction, are analyzed. It is shown that the current recommendations do not have a sufficient evidence base to establish a clear target limit in patients with stable ischemic heart disease without heart failure. Data from large studies indicate the possible risks of excessive bradycardia. The advantages of nebivolol as a vasodilating beta-blocker with a moderate effect on heart rate and a favorable safety profile in arterial hypertension are separately discussed.

**Keywords:** chronic coronary syndromes, coronary heart disease, heart rate, beta-blockers, nebivolol, ivabradine, arterial hypertension, pharmacotherapy, cardiovascular risk

УДК 616.831-005.4-036.12:615.214:615.273

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ<sup>1</sup>, М. А. КАЛІНІЧЕНКО<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Лівобережний центр первинної медико-санітарної допомоги №1», Запоріжжя, Україна/

## Можливості комбінованої нейро- та вазопротекції при хронічній ішемії головного мозку

### Резюме

Хронічна ішемія головного мозку (ХІГМ) є однією з провідних форм цереброваскулярної патології, поширеність якої зростає в умовах хронічного стресу та старіння населення. Дисфункція нейромедіаторних, метаболічних і судинних механізмів зумовлює формування когнітивних та психоемоційних порушень і потребує комплексного фармакологічного підходу.

У статті проведено аналіз механізмів розвитку хронічної ішемії головного мозку, можливостей фармакопрофілактики та фармакотерапії із застосуванням комбінованих засобів природного походження з нейро- й ангіопротекторними властивостями. Показано, що поєднання ноотропних, вазотропних, ендотеліопротекторних і антиоксидантних механізмів забезпечує мультимодальний вплив на ключові ланки ішемічного каскаду. Комбінація біологічно активних компонентів препаратів Вазавітал Нейро і Грацивен сприяє покращенню мозкового кровообігу, нормалізації мікроциркуляції, зменшенню ендотеліальної дисфункції та корекції когнітивного дефіциту. Комбінована нейро- і вазопротекція є патогенетично обґрунтованою стратегією лікування та фармакопрофілактики ХІГМ, що дозволяє оптимізувати терапію, підвищити її ефективність і безпеку, особливо у пацієнтів похилого віку з коморбідною патологією.

**Ключові слова:** Вазавітал Нейро, Грацивен, хронічна ішемія головного мозку, нейропротекція, вазопротекція, ендотеліальна дисфункція, когнітивні порушення, цереброваскулярна патологія, мікроциркуляція, коморбідність, фармакотерапія

На сучасному етапі існування людства значно зросла роль фактора хронічного стресу у виникненні та розвитку різноманітних форм патології. Особливо актуальною ця проблема наразі є для нашої країни, де в умовах повномасштабної війни хронічний стрес формує потужне підґрунтя для маніфестації так званих «хвороб цивілізації», до яких належать і цереброваскулярні та психосоматичні захворювання, пограничні психічні розлади [3, 15, 27]. Усім згаданим патологічним станам притаманна дисфункція ЦНС на всіх рівнях структурно-функціональної організації мозку – від молекулярного до системного, з подальшим розвитком дизрегуляції внутрішніх органів, центрального та периферичного кровообігу. Тому «хвороби цивілізації» також належать до категорії «дизрегуляційної патології».

Важливо підкреслити, що вплив хронічного стресу на головний мозок зачіпає як нейромедіаторний баланс в цілому (тобто механізми центральної регуляції), так і нейрометаболічні каскади на рівні окремих нейронів, а також викликає зміни трофічних і пластичних процесів у ЦНС і порушення мозкового кровообігу. Останні найчастіше зумовлені стрес-асоційованим підвищенням системного артеріального тиску, спазмом судин мозку внаслідок впливу катехоламінів, пригніченням продукції оксиду азоту NO в ендотелії та в інтернейронах (що відповідальні за адекватну перфузію мозкових структур), стимуляцією ліполізу з погіршенням ліпідного профілю. Як наслідок хронічного стресу, особливо у літніх людей та осіб з обтяженим серцево-судинним анамнезом, можуть виникати або прогресувати прояви хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ).

**ХІГМ** – мультифакторний стан, що характеризується тривалою невідповідністю мозкового кровотоку енергетичним та пластичним потребам мозку. Зменшення надходження артеріальної крові в мозок та/або утруднення венозного відтоку є безпосередньою причиною **гіпоксії** – дефіциту кисню, необхідного для діяльності нейронів, мозкових структур і ЦНС в цілому. ХІГМ призводить до різноманітних порушень функцій мозку – на **клітинному (нейрональному), системному (нейромедіаторному) і судинному рівнях**, що є основою як зниження адаптаційних можливостей ЦНС, так і формування основних клінічних синдромів при цереброваскулярних захворюваннях, а саме:

- 1) **загально мозкові порушення** (розлади свідомості, головний біль, запаморочення, судоми, нудота, диссомнія);
- 2) **вогнищеві неврологічні порушення** (розлади рухів, чутливості, координації, м'язового тону, слухової, зорової, мовленнєвої функції тощо);
- 3) **когнітивні порушення** (пам'ять, увага, орієнтація, мислення, гнозис, праксис);
- 4) **психоемоційні порушення** (тривожність, депресія, дистимія, агресія, патохарактерологічні зміни тощо).

Одним із клінічних синдромів, розвиток яких найтісніше пов'язаний із впливом хронічного стресу, є синдром когнітивного дефіциту. Саме когнітивні розлади на тлі церебральної ішемії є одними з найбільш ранніх проявів стресового впливу на ЦНС в цілому і, разом з тим, такими, що суттєво впливають на якість життя та соціальне функціонування пацієнтів. І тому комплексна корекція як власне ішемії головного мозку (вазотропна дія), так

і викликаних нею когнітивних порушень (ноотропна дія), є в сучасних умовах провідною задачею в практиці як невролога, так і сімейного лікаря.

Розвиток вищеперелічених явищ при ХІГМ не є одномоментним процесом. Певний час усі патологічні зміни в судинному руслі, метаболізмі нейронів та нейромедіаторному балансі ще не проявляють себе на нозологічному рівні, вони розвиваються поступово і клінічно маніфестують значно пізніше. При цьому формується так зване «порочне коло», коли вплив хронічного стресу погіршує вже наявні ті або інші доклінічні/субклінічні нейродегенеративні та/або судинні розлади, які, в свою чергу, стають додатковим потужним стресогенним фактором. Саме на етапі «передхвороби», коли накопичення порушень у діяльності органів та систем на молекулярному та біохімічному рівнях унаслідок впливу старіння, стресу чи конкретного патологічного чинника ще не проявилось у вигляді того чи іншого захворювання, але для цього вже існують усі передумови, превентивне фармакологічне втручання може бути особливо ефективним. Згідно з одним із визначень, «фармакопрофілактика – це цілеспрямований довготривалий прийом лікарського засобу з метою захисту від постійно діючого патологічного впливу (фізичної, хімічної, біологічної чи соціальної природи) або попередження вікових змін організму, здатних призвести до розвитку конкретних захворювань» [2].

Саме таке розуміння фармакопрофілактики відкриває перспективи максимально широкого використання цієї стратегії у практичній медицині.

Основною метою як фармакотерапії, так і фармакопрофілактики в ангіоневрології є забезпечення нейро- та ангіопротекторного впливу, особливо в умовах наявної або передбачуваної хронічної ішемії головного мозку.

Сьогодні під нейропротекцією у широкому сенсі цього терміну слід розуміти **«комплексний захисний, нормалізуючий вплив на нейромедіаторні, нейрональні, гліальні та судинні механізми, що лежать в основі розвитку тієї чи іншої форми цереброваскулярної або нейродегенеративної патології, а також на процеси старіння мозку»** [1, 3, 31]. Тут також важливо відзначити, що тільки максимально рання нейропротекторна фармакотерапія ХІГМ (а ще краще – застосування фармакопрофілактичного підходу) дозволяє розраховувати на реальний клінічний успіх, оскільки ефективність медикаментозного лікування найбільш висока при I стадії ХІГМ, суттєво нижча при II стадії, а при III стадії дуже сумнівна, що, на жаль, не завжди враховується на практиці.

З погляду клінічної фармакології, до найважливіших компонентів реалізації нейропротекторного впливу слід зарахувати:

- 1) нейромедіаторний (системний);
- 2) нейрометаболічний (клітинний). Включає захист та відновлення пошкоджених нейрональних мембран, боротьбу з продуктами вільнорадикального окиснення та внутрішньоклітинними токсинами, протекторний вплив на органели (особливо мікротрубочки, що забезпечують аксональний транспорт нейромедіаторів, ядро та мітохондрії), протидію некрозу та апоптозу нейронів, поліпшення їхнього енергетичного та субстратного забезпечення.

3) вазотропний (вазопротекторний).

4) захист та поліпшення функцій нейроглії (в т.ч. ліквідація нейрозапалення) [14, 29].

Саме комбінація та співвідношення згаданих фармакологічних механізмів дії зумовлюють спектр реальних клінічних ефектів того чи іншого нейропротектора.

Не менше значення в практичній ангіоневрології надається і стратегії спрямованої вазопротекції.

Концепція судинної мозкової недостатності загалом визначається як стан диспропорції між потребою та постачанням крові до мозку внаслідок обмеження кровотоку, переважно через атеросклеротичне звуження мозкових судин [17, 21]. У цій ситуації навіть помірне зниження системного артеріального тиску може спричинити регіонарну ішемію ділянки мозку, що забезпечується ураженою судиною, та/або «феномен обкрадання». Сам собою атеросклеротичний стеноз клінічно маніфестує лише при звуженні просвіту судини більш, ніж на 50 % [20]; при меншому ступені ураження судинної стінки найважливішого значення набуває функціональний компонент, зокрема, активація вазоконстрикторних механізмів та розвиток церебрального ангіоспазму. Тому стає зрозумілою виняткова увага фармакологів і клініцистів-неврологів до пошуку, впровадження та оцінки ефективності засобів фармакотерапії не тільки причин та проявів церебрального атеросклерозу, а й всього комплексу порушень функціонування та регуляції системи мозкового кровообігу.

Саме тому на сьогодні вазотропна терапія є не тільки обов'язковим компонентом нейротропних фармакологічних втручань, а й набагато ширшим поняттям, ніж просто лікарський вплив безпосередньо на судинну стінку. В ідеалі кінцевою метою застосування вазотропного засобу є оптимізація всієї системи церебральної гемоциркуляції загалом – як артеріальної, так і венозної ланки, нормалізація тону судин та обмінних процесів у судинній стінці, покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, профілактика тромбоутворення та ішемічного ураження тканини мозку, і завдяки цьому – стимуляція обмінних процесів у нервових клітинах. Саме комплексний фармакологічний підхід, що у результаті поєднує нейро- і вазопротекторні ефекти, є абсолютно необхідною умовою успішної фармакотерапії такої складної та багатоланкової в патогенетичному та клінічному плані патології, як атеросклероз мозкових судин та порушення мозкового кровообігу в цілому.

Необхідно відзначити як найважливішу умову застосування вазотропного засобу в ангіоневрології наявність спрямованої дії саме щодо судин головного мозку, тобто специфічного церебровазопротекторного ефекту. Також бажаною вимогою до адекватного інструменту вазотропної фармакотерапії при цереброваскулярній патології є наявність у такого засобу нейрометаболічних ефектів, що особливо актуально при симптомах когнітивної дисфункції.

Ноотропи на сьогодні є єдиною групою фармакологічних засобів зі спрямованою нейрометаболічною дією, що включає стабілізацію нейрональних мембран, антиоксидантний ефект, стимуляцію нейропластичності та нейрогенезу, пригнічення апоптозу, антигіпоксичний, пластичний, нейромедіаторний,

протизапальний вплив, поліпшення енергозабезпечення нейронів. Очікуваним результатом застосування ноотропних препаратів є покращення інтелектуально-мнестичних функцій та нейропротекція [1, 30]. Окрім підвищення когнітивних здібностей, ноотропи регулюють психосоматичні та психоемоційні взаємини, гальмують розвиток стрес- та вік-залежних змін у ЦНС. Деякі представники цієї фармакологічної групи також тією чи іншою мірою впливають на процеси кровопостачання мозку, тобто мають унікальну комплексну нейровазопротекторну дію.

У практичній медицині існує давня і далеко не вирішена проблема: який саме препарат – вазотроп чи ноотроп – доцільніше призначити конкретному хворому, особливо за досить вираженої полісимптоматичності клінічної картини чи наявності поєднаної патології?

Сьогодні питання раціонального використання ноотропних та вазотропних засобів у спільному чи роздільному режимі по суті не є вирішеним, без чіткої регламентації не тільки на рівні лікаря загальної практики, але навіть в умовах спеціалізованої неврологічної допомоги. Алгоритм індивідуального вибору інструменту фармакотерапії: «Що? Коли? Навіщо?» – як і раніше, залишається актуальним.

З практичної точки зору, особливо в умовах щільного потоку пацієнтів та/або обмеження додаткових діагностичних можливостей, консультації онлайн, **оптимальним варіантом вирішення цієї проблеми є застосування комбінованих засобів, що мають збалансовану та рівно ефективну ноотропну і вазотропну дію.** При цьому особливо важливим стає фактор безпеки лікування, оскільки переважна більшість ноотропних і вазотропних препаратів мають хімічну природу, тобто є чужорідними речовинами (ксенобіотиками), що надходять в організм у монорежимі або у комбінації. Тому фокус уваги на медикаменти, що містять біологічно активні речовини **природного походження**, має розглядатися як важлива передумова безпечної фармакотерапії.

Загалом до основних переваг комбінованих препаратів слід віднести:

- 1) можливість застосування доведених ефективних поєднань біологічно активних речовин у межах однієї лікарської форми (спрощення процедури вибору для практичного лікаря);
- 2) скорочення вимушеної поліпрагмації при збереженні чи підвищенні ефективності лікування;
- 3) поліпшення комплаєнсу (зручність застосування для пацієнта та лікаря, прихильність до терапії)
- 4) упевненість лікаря та пацієнта в дотриманні призначеного терапевтичного режиму;
- 5) підвищення економічної доступності лікування.

Серед вельми обмеженої кількості натуральних засобів, що поєднують нейро- та вазотропні властивості, на особливу увагу заслуговують вітчизняні препарати **Вазавітал Нейро і Грацивен**.

До складу **Вазавіталу Нейро** (1 капсула) входять:

- екстракт гінкго білоба – 120 мг;
- бджолиний пилкок-обніжжя – 120 мг;
- тіаміну гідрохлорид (вітамін В<sub>1</sub>) – 50 мг;
- рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>) – 5 мг;
- піридоксину гідрохлорид (вітамін В<sub>6</sub>) – 80 мг;
- ціанокобаламін (вітамін В<sub>12</sub>) – 0,5 мг;

- аскорбінова кислота (вітамін С) – 50 мг;
- рутин (вітамін Р) – 20 мг.

Принциповою особливістю Вазавіталу Нейро слід вважати глибоку патогенетичну обґрунтованість складу та оптимальне дозове поєднання окремих компонентів, що забезпечує:

- а) мультимодальність дії стосовно різних структур як центральної, так і периферичної нервової системи;
- б) одночасну наявність нейро- та ангіопротекторних ефектів;
- в) синергізм клініко-фармакологічних впливів, який реалізує принципово іншу, ширшу та більш специфічну дію, порівняно з монотерапією його окремими інгредієнтами.

Розглянемо властивості інгредієнтів Вазавіталу Нейро детальніше.

**Екстракт гінкго білоба** відомий у народній східній медицині з найдавніших часів, але як офіційно затверджений інструмент фармакотерапії став застосовуватися тільки з 1960-х рр. У результаті численних експериментальних досліджень було виявлено багато аспектів його унікального комплексного механізму дії та доведено клінічну ефективність при широкому колі патологічних процесів [10, 13, 25, 33].

Основні біологічні ефекти екстракту гінкго білоба пов'язані з наявністю у його складі флавонових глікозидів, терпенлактонів (гінкголіди, білобалиди), проантоціанідів та біологічних кислот. Ці компоненти реалізують нейро-, геро- та стрес-протекторний потенціал, маючи такі основні фармакологічні ефекти:

- а) антиоксидантний;
- б) мембраностабілізуючий;
- в) нейромедіаторний;
- г) нейротрофічний;
- д) антиапоптотичний;
- е) вазотропний (вазорегулюючий та антиагрегантний).

Важливо наголосити, що механізми реалізації згаданих ефектів суттєво відрізняються від більшості синтетичних ноотропних та вазотропних засобів (пірацетаму, ніцерголіну, вінпоцетину, цинаризину та ін.): 1) комплексністю; 2) збалансованістю; 3) фізіологічністю дії. Препарати гінкго мають спрямований протективний вплив щодо каскаду основних пошкоджень при ХІГМ та стрес-залежних когнітивних розладах, а саме:

1. Стимулюють транспорт кисню як із крові в нейрони, так і на внутрішньонейрональному рівні;
2. Активують дихальний ланцюг мітохондрій;
3. Сприяють накопиченню АТФ у нейронах;
4. Ослаблюють вираженість лактат-ацидозу;
5. Посилюють транспорт та утилізацію глюкози;
6. Чинять антиоксидантну дію (зупиняють каскади вільнорадикального ушкодження);
7. Мають нейротрофічний вплив (активація синтезу нейротрофінів);
8. Проявляють нейромедіаторний ефект (активація холінергічних процесів у корі та гіпокампі)
9. Зупиняють апоптоз та утворення нейротоксичного β-амілоїду [24].

Таким чином, препаратам гінкго властивий розгорнутий комплекс ноотропних ефектів, причому їх широта є більшою, ніж у будь-якої хімічно синтезованої сполуки з цієї групи.

Однак, поряд з цим, гінґо білоба також має і унікальну вазотропну дію. Вона включає: а) вазорегулюючий; б) реологічний ефекти.

Найважливішим «судинним» результатом застосування препаратів гінґо є нормалізація процесів мікроциркуляції, тобто ланки мозкової гемодинаміки, найтісніше пов'язаної з нейрометаболізмом і одночасно найбільш вразливої до старіння. Екстракт гінґо активує церебральний кровообіг, насамперед, на рівні артеріол та капілярів, водночас зменшуючи капілярну проникність і запобігаючи формуванню периваскулярного набряку. Специфічною особливістю препаратів гінґо слід назвати їхню здатність селективно знімати спазми артерій і артеріол без «феномену обкрадання» (за рахунок інгібування фосфодієстерази) та паралельно підвищувати венозний тонус, що вигідно відрізняє їх від переважної більшості вазотропних засобів. У результаті активуються і приплив, і відтік крові у тканинах головного мозку, зменшуються прояви циркуляторної гіпоксії, покращується живлення нервових клітин.

Екстракт гінґо також сприяє нормалізації реологічних властивостей крові за рахунок стабілізуючого впливу на мембрани еритроцитів та пригнічення фактора агрегації тромбоцитів (ФАТ), що приводить до антитромботичного ефекту. Тобто, вазотропна дія екстракту гінґо за широтою та різноманітністю перевершує таку у багатьох синтетичних вазоактивних препаратах [25].

У підсумку, саме гінґовмісні засоби в максимальній мірі відповідають критеріям вищезгаданої лікувальної стратегії – комплексної нейро- і вазопротекторної фармакотерапії та фармакопрофілактики, що дозволяє забезпечити необхідну широту нейрометаболічних, нейромедіаторних та судинних ефектів.

Особливо необхідно відзначити винятково високий рівень безпеки екстракту гінґо. Однак це стосується тільки засобів зі стандартизованим вмістом гінґолідів та білобалідів у рослинній сировині. Для виробництва Вазавіталу Нейро використовується брендова сертифікована сировина екстракту гінґо білоба від французької компанії «Naturtex». Завдяки цьому до капсули препарату включено максимальну разову дозу екстракту гінґо – 120 мг, що дозволяє підвищити ефективність та зручність застосування Вазавіталу Нейро за збереження всіх критеріїв безпеки [25, 26]. Тому стандартизований екстракт гінґо наразі широко використовується в якості першого засобу для тривалої терапії при різних клінічних формах ХІГМ, в тому числі у пацієнтів похилого і старечого віку, при наявності коморбідної неврологічної та соматичної патології – тобто при різноманітних ситуаціях, де роль фактора безпеки лікування виходить на перший план.

**Бджолиний пилок-обніжжя** є неповторним і значущим компонентом Вазавіталу Нейро. Цей широко відомий продукт бджільництва, що включає близько 250 різних біологічно активних речовин, володіє унікальним поєднанням клініко-фармакологічних ефектів. По суті, обніжжя – це один із найпотужніших центральних адаптогенів. Для ангіоневрології обніжжя насамперед цікаве і важливе в контексті впливу на стабільність нейрональних мембран в умовах гіпоксії, а також антиоксидант-

ними властивостями і здатністю нормалізувати баланс між активуючими та гальмівними нейромедіаторними системами мозку, що в цілому забезпечує виражений нейропротекторний ефект і корекцію загальноомозкової, когнітивної та психастенічної симптоматики. Крім того, обніжжя має гіпохолестеринемічну (антиатерогенну) та капіляростабілізуючу дію, що є дуже важливим саме при ХІГМ, оскільки церебральний атеросклероз складає фундамент переважної більшості форм ішемії мозку [6, 12]. Досить висока доза обніжжя у складі Вазавіталу Нейро здатна забезпечити максимальну ефективність терапевтичного впливу. При цьому важливо відзначити, що у Вазавіталі Нейро обніжжя знаходиться у подрібненому, диспергованому вигляді, що значно підвищує його біодоступність у шлунково-кишковому тракті, порівняно зі звичайним пилком, а також мінімізує ризик розвитку алергічних реакцій, що суттєво підвищує безпеку терапії.

**Комплекс вітамінів (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, Р)** у складі Вазавіталу Нейро є добре знайомим ефективним інструментом комбінованої терапії різноманітних захворювань центральної (зокрема, ХІГМ) та периферичної нервової системи. Так, вітамін В<sub>1</sub> (тіамін) відіграє важливу роль у процесах енергетичного забезпечення нейронів і біосинтезу ацетилхоліну; вітамін В<sub>2</sub> (рибофлавін) – у регуляції окисно-відновлювальних реакцій та біосинтезі біогенних амінів і ГАМК; вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин) та вітамін В<sub>12</sub> (ціанкобаламін) – у процесах мієлінізації нервових волокон, біосинтезі біогенних амінів і ГАМК, регуляції рівня гомоцистеїну. Вітамін С (аскорбінова кислота) є одним із найпотужніших природних антиоксидантів і регуляторів процесів тканинного дихання; вітамін Р (рутин) – стабілізатор судинної стінки і засіб нормалізації мікроциркуляції [11, 22, 32]. Треба підкреслити, що наявність зазначених вітамінів у складі Вазавіталу Нейро є не лише корисним додатком до інших інгредієнтів, а й суттєво розширює спектр можливостей препарату. Це відбувається за рахунок одномоментного синергічного коригуючого впливу на дуже різні, але абсолютно критичні ланки розвитку ішемічного каскаду та порушення функцій нервової системи (як центральної, так і периферичної) при ішемії. Також важливо відмітити, що вітаміни групи В входять до складу Вазавіталу Нейро в досить високих (проте в рамках терапевтичного діапазону) дозах. Це дозволяє сприймати їх як інструмент безпосередньої фармакотерапевтичної корекції різноманітної патології всіх відділів нервової системи, у чому вони вигідно доповнюють ефекти екстракту гінґо та пилку-обніжжя.

Таким чином, Вазавітал Нейро може розглядатися як потужний нейропротектор, що не має аналогів за широтою клініко-фармакологічної дії при різних формах ангіоневрологічної патології, зокрема при ХІГМ (дисциркуляторній енцефалопатії) будь-якої стадії, судинній деменції без психотичних включень, у відновлювальному періоді після мозкового інсульту. Також Вазавітал Нейро використовують при нейродегенеративній патології (хвороби Альцгеймера, Паркінсона тощо), ураженнях периферичної нервової системи (неврити, радикуліти, невралгії, невропатії), після перенесеної черепно-мозкової травми або нейроінфекції, при наявності нейросенсорних порушень (кохлео-вестибулярний синдром, діабетична полінейропатія, ней-

росенсорна туговухість, глаукома оптична нейропатія тощо), його призначення є особливо доцільним при гіпергомоцистемії та супутній астенізації пацієнта.

Разом з тим, у багатьох клінічних ситуаціях у рамках судинної патології головного мозку виникає необхідність посилення саме вазотропного та ангіопротекторного терапевтичного впливу. І в цьому контексті слід звернути увагу на ще один комбінований засіб, що містить єдине у своєму роді поєднання інгредієнтів – вазопротекторів – **Грацивен**.

До складу Грацивену (1 капсула) входять:

- L-аргінін – 150 мг;
- екстракт іглиці колючої – 30 мг;
- екстракт буркуну лікарського – 30 мг;
- екстракт кінського каштану – 30 мг;
- гідросмін – 100 мг;
- гесперидин – 30 мг;
- вітамін С (аскорбінова кислота) – 40 мг.

Таким чином, Грацивен містить комбінацію як добре знайомих в ангіоневрологічній практиці речовин (L-аргінін, екстракт кінського каштану, гідросмін, гесперидин, вітамін С), так і відносно нових і менш відомих у якості вазо- і нейропротекторів екстрактів іглиці колючої та буркуну лікарського. Але найціннішим у складі Грацивену є саме поєднання компонентів з абсолютно різними механізмами впливу на судини головного мозку, що дозволяє забезпечити реальний синергізм їх терапевтичної дії, а також наявність у багатьох складників супутніх нейропротекторних ефектів.

Чим же характеризуються фармакологічні та клінічні можливості інгредієнтів Грацивену?

**Іглиця колюча** – реліктова рослина, яка завдяки своєму хімічному складу має своєрідні фізіологічні ефекти. Характерне тільки для даної рослини поєднання таких біологічно активних речовин, як сапонозиди, гетерозиди і флавоноїди, дозволяє досягти цінної комплексної венотонічної та ангіопротекторної дії – порівняно швидкого звуження просвіту венозних судин (за рахунок прямої стимуляції  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -адренорецепторів), зміцнення венозних стінок та зменшення їх проникності, покращення капілярного кровообігу. Крім того, не менш суттєвою є наявність у іглиці протизапальних та антитромботичних властивостей, що не характерно для конвенційних венотоніків і є особливо важливим для ангіоневрології [18]. Зокрема, при ХІГМ, що виникає на тлі церебрального атеросклерозу та венозної дисемії мозку, саме поєднання венотонічної, капіляростабілізуючої та антитромботичної дії дозволяє одномоментно реалізувати дуже різні механізми нормалізації мозкового кровообігу і тим самим уникнути поліпрагмазії (тобто призначення кількох монопрепаратів для досягнення потрібного набору ефектів) та підвищити безпеку лікування.

**Буркун лікарський** є відомим джерелом кумаринів і кумаринової кислоти – природних антикоагулянтів, а також ефірних масел та інших сполук, завдяки чому екстракт даної рослини має своєрідний комплексний антикоагулянтний і антиагрегантний ефект разом із протизапальною дією [9]. Важливо відзначити, що кумарини у складі буркуну не лише блокують процеси коагуляційного та судинно-тромбоцитарного гемостазу, а й

володіють властивостями коректорів ендотеліальної дисфункції, тобто забезпечують унікальну мультимодальну ангіопротекцію, не властиву будь-якому іншому рослинному засобу. При цьому слід зауважити, що вазотропні ефекти буркуну та іглиці суттєво різняться за механізмами своєї реалізації, але оптимально доповнюють один одного, сприяючи багатосторонній корекції порушень судинної циркуляції при різних формах ХІГМ.

**L-аргінін**. Ця амінокислота є субстратом та регулятором утворення оксиду азоту NO як у судинному ендотелії, так і в інтэрнейронах головного мозку. З огляду на вирішальне значення NO як вазодилатора короткої місцевої дії, ендотеліо- та нейропротектора, місцевого протизапального агента, L-аргінін сьогодні розглядається як ключовий інструмент стратегії поєднаної ангіо- та нейропротекції [7, 19].

В умовах ішемії мозку (як гострої, так і хронічної) та при судинному старінні відзначається різке ослаблення процесів утворення NO у стінці церебральних судин унаслідок зниження концентрації L-аргініну. Тому найперспективнішим напрямом фармакологічної стимуляції біосинтезу NO, що дозволяє досягти швидкого позитивного результату, слід визнати екзогенне введення вказаної амінокислоти.

У численних дослідженнях показано сприятливий вплив L-аргініну щодо гальмування атеросклеротичних та вік-залежних змін у церебральних артеріях, нормалізації артеріального тиску, ослаблення пошкодження судинної стінки факторами нейрозапалення [23]. Не менш важливою є наявність у L-аргініну своєрідної нейропротекторної дії: ця речовина активує реакції біосинтезу та вивільнення ацетилхоліну, процеси нейропластичності, а також має певні антиоксидантні властивості [17].

Таким чином, широкий діапазон терапевтичних можливостей L-аргініну як ангіопротектора та геропротектора з нейропротекторними властивостями не має аналогів серед інших засобів подібного типу.

Основними клінічними неврологічними синдромами, що ефективно коригуються при екзогенному введенні L-аргініну, є загально мозковий (зокрема, шум у голові, запаморочення, головний біль) та когнітивний (порушення концентрації уваги та засвоєння інформації) [8, 16]. Крім того, при інструментальному дослідженні (позитронно-емісійна томографія – ПЕТ) на тлі терапії L-аргініном виявлено значне покращення мозкового кровотоку та безпосередньо функції самого ендотелію [8, 28]. Таким чином, L-аргінін забезпечує різноманітну нормалізуючу ангіо- та нейропротекторну дію щодо головного мозку, що є особливо актуальним в умовах ішемії та гіпоксії.

Поєднання L-аргініну, іглиці і буркуну практично повністю задовольняє вимоги до «ідеального» ангіопротектора, що визначає перспективи застосування Грацивену при вираженому атеросклерозі судин головного мозку, а також у період реабілітації після перенесеного кардіоемболічного або атеротромботичного інсульту, черепно-мозкової травми.

Добре відомі в клінічній практиці **екстракт кінського каштану**, а також **гідросмін** та **гесперидин** є специфічними венотоніками із взаємодоповнюючими механізмами дії на венозну стінку та мікроциркуляцію, що активують венозний відтік, запобігають застою крові у венозному руслі, а також мають певні

протизапальний і антиатерогенний ефекти. **Вітамін С**, як потужний стабілізатор капілярного кровообігу та антиоксидант, посилює і доповнює вплив інших компонентів Грацивену [5]. Тут доречно згадати, що важливою перевагою гідросміну перед багатьма іншими венотоніками, зокрема діосміном, є його здатність полегшувати фізіологічну внутрішньокapілярну деформацію еритроцитів; за рахунок цього зменшуються в'язкість капілярної крові та ризики мікротромбоутворення, поліпшується функція мікроциркуляторної системи. Також, на відміну від діосміну, гідросмін додатково має антиагрегантні властивості, що притаманні дуже обмеженому числу речовин цієї групи.

Таким чином, Грацивен є комбінованим засобом «нового покоління», що характеризується:

- інноваційним, патогенетично обґрунтованим складом;
- мультимодальним впливом практично на всі ланки мозкового кровообігу;
- поєднанням вазотропних, ангіопротекторних (одночасно щодо судин артеріальної, венозної ланок та мікроциркуляторного русла) і нейропротекторних властивостей;
- високим рівнем безпеки за рахунок фізіологічності дії його компонентів.

Слід особливо підкреслити, що в переважній більшості випадків ангіоневрологічної патології (зокрема, ХІГМ зі зареєстрованою венозною дисгемією, переважанням когнітивної або кохлеовестибулярної симптоматики, зі слабкою відповіддю на попереднє лікування, у відновлювальному періоді ішемічного інсульту), а також при наявності супутніх вертеброгенних захворювань доцільним є спільне призначення Вазавіталу Нейро і Грацивену в рамках комбінованої терапії. Це дозволяє:

- забезпечити максимальну широту впливу на патогенез і клінічні прояви (загальномозкові, вогнищеві, когнітивні, психоемоційні) цереброваскулярної недостатності;
- зменшити небажану поліпрагмазію, особливо при тривалому лікуванні;
- досягти високого рівня фармакологічної безпеки у порівнянні з використанням засобів хімічної природи;
- підвищити економічну доступність терапії.

Схема комбінованого призначення є досить простою, не потребує складного титрування доз чи певних змінних інтервалів у їх прийомі. Вранці рекомендований прийом Вазавіталу Нейро – 1 капсула під час сніданку (в окремих випадках допускається додавання 1 капсули Вазавіталу Нейро під час обіду), а на ніч – Грацивен у дозі 2 капсули, протягом 1 місяця. При потребі у більш тривалому лікуванні раціональною є заміна Вазавіталу Нейро на препарат Вазавітал (1 капсула після сніданку та 1 капсула після обіду), з паралельним продовженням терапії Грацивеном (по 2 капсули на ніч), протягом ще 1–2 місяців. Наведений лікувальний курс можна повторювати 2–3 рази на рік.

У підсумку треба зазначити, що судинна патологія головного мозку, як одна з провідних проявів «хвороб цивілізації», наразі потребує пильної уваги як клінічних неврологів, так і лікарів загальної практики, оскільки дуже часто поєднується з іншими ураженнями серцево-судинної системи, психічними та психосоматичними захворюваннями або пограничними станами,

цукровим діабетом тощо. Вибір інструментів лікування ХІГМ у конкретного пацієнта є досить складною задачею, яку треба вирішувати з урахуванням наявної симптоматики, результатів параклінічних обстежень, супутніх нозологій та відомих ризиків, можливих медикаментозних побічних ефектів та фармакологічних взаємодій. І саме в таких випадках використання комбінованих лікарських засобів є реальним шляхом оптимізації терапії і зменшення медико-соціальних наслідків захворювання.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Нейропротекція і нейропластичність / І. Ф. Беленічев, В. І. Черній, Е. О. Нагорная та ін. – К., Логос. 2015. – 510 с.
2. Бурчинський С. Г. Сучасні аспекти фармакопрофілактики. 1. Ноотропічні засоби / С. Г. Бурчинський // Вісник Фармакол. Фарм. – 2003. – № 5. – С. 18–21.
3. Бурчинський С. Г. Нейропротекція як комплексна фармакотерапевтична і фармакопрофілактична стратегія / С. Г. Бурчинський // Therapia. – 2008. – № 2. – С. 53–56.
4. Хронічний стрес і «хвороби цивілізації»: нові можливості фармакотерапії / С. Г. Бурчинський, Є. В. Райченко, А. А. Шулькевич [та ін.] // Практикуючий Лікар. – 2020. – № 1. – С. 58–64.
5. Бурчинський С. Г. Ангіопротекція і нейропротекція: ключові задачі фармакотерапії хронічної ішемії головного мозку / С. Г. Бурчинський, Н. Ю. Бачинська, О. А. Тихоненко // Ліки України. – 2022. – № 1. – С. 12–16.
6. Дубцова Е. А. Квітковий пилок і перга: біологічна дія і можливість застосування у літніх людей / Е. А. Дубцова, І. О. Комисаренко, В. І. Касьяненко // Клін. Геронтол. – 2007. – № 1. – С. 50–52.
7. Роль дисфункції ендотелію у генезі серцево-судинних захворювань / В. М. Ельський, М. Т. Ватутін, Н. В. Калінкіна [та ін.] // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51–62.
8. Калашніков В. І. Діагностика і корекція ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією / В. І. Калашніков // Здоров'я України. – 2017. – № 2. – С. 27–28.
9. Кароматов І. Д. Лікарська рослина буркун лікарський / І. Д. Кароматов, С. І. Каххорова // Біол. та інтегр. мед. – 2016. – № 6. – С. 84–90.
10. Кузнецова С. М. Екстракт гінкго билоба в стратегії лічення хронічних судинних захворювань головного мозку / С. М. Кузнецова, Д. В. Шульженко // Міжнар. Неврол. Журн. – 2015. – № 2. – С. 109–115.
11. Луцький І. С. Вітаміни групи В у неврологічній практиці / І. С. Луцький, Л. В. Лютікова, Є. І. Луцький // Міжнар. Неврол. Журн. – 2008. – № 2. – С. 89–93.
12. Апірофілактика і апітерапія в клініці нервових хвороб / В. А. Малахов, А. М. Завгородня, О. В. Гетманенко [та ін.] // Міжнар. Неврол. Журн. – 2011. – № 1. – С. 107–111.
13. Міщенко Т. С. Білобіл інтенс в лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, ускладненою атеросклерозом і артеріальною гіпертензією / Т. С. Міщенко, В. М. Міщенко, І. А. Лапшина // Міжнар. Неврол. Журн. – 2012. – № 6. – С. 9–14.
14. Міщенко В. М. Нейропластичність і постінсультні когнітивні порушення (терапевтичні можливості) / В. М. Міщенко, Л. П. Забродіна // Міжнар. Неврол. Журн. – 2020. – № 1. – С. 42–49.
15. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану / За ред. В. М. Коваленка. – К., 2022. – 463 с.
16. Трещинська М. А. Теоретичні і практичні аспекти застосування L-аргініну з метою профілактики цереброваскулярної патології / М. А. Трещинська // Укр. Мед. Часопис. – 2011. – № 5. – С. 97–109.
17. Патогенетично обґрунтований підхід до превентивної терапії при цереброваскулярній патології / М. А. Трещинська, Ю. І. Головченко, К. Н. Ігнатува [та ін.] // Укр. Мед. Часопис. – 2014. – № 4. – С. 77–81.
18. Шайдаков Є. В. Ефективність комбінації екстракту іліциї, гесперидину і вітаміну С у лікуванні хронічних захворювань вен / Є. В. Шайдаков, Д. А. Росуховський // Ангіол. Судинна. Хір. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 82–89.
19. Boger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / R. H. Boger // J. Nutr. – 2007. – Vol. 137. – P. 1650S–1655S.
20. Cummings J. L. Cerebral atherosclerosis: clinico-morphological correlations / J. L. Cummings, J. Jerrard, F. A. Loriston // Morphological and Pathophysiological Aspects of Cerebrovascular Disease. – Chicago : Butterworth Press, 2008. – P. 132–161.
21. Erdenek P. Vasoactive agents in cerebrovascular pathology / P. Erdenek // Mag. Clin. Rev. – 2012. – Vol. 11. – P. 84–93.

22. Gibson G. E. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration / G. E. Gibson, J. P. Blass // *Antioxid. Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9. – P. 1605–1619.
23. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki [et al.] // *Int. Heart. J.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1–6.
24. Kaschel B. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement – a selective review in search of differential effects / Kaschel B. // *Hum. Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 343–370.
25. Management of mild cognitive impairment (MCI): the need for national and international guidelines / S. Kasper, C. Bancher, A. Eckert [et al.] // *World J. Biol. Psychiat.* – 2020. – Vol. 21. – P. 579–594.
26. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts / E. Koch // *Phytomedicine.* – 2005. – Vol. 12. – P. 10–16.
27. Lindmark A. P. Anxiety Disorders / A. P. Lindmark // *Psychopathological Syndromes in General Practice.* – N.Y., Owen Press, 2014. – P. 64–92.
28. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 2896–2897.
29. Luo J. Is stress an overlooked risk factor for dementia? A systematical review from a lifespan developmental perspective / J. Luo, C. R. Beam, M. Gatz // *Prev. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 936–949.
30. Schatzberg A. F. Textbook of Psychopharmacology / A. F. Schatzberg, C. B. Nemeroff. – 2<sup>nd</sup> Ed. – Washington : Amer. Psychiat. Ass., 2015. – 898 p.
31. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update / J. J. Secades, P. Gareri // *Rev. Neurol.* – 2022. – Vol. 75, Suppl. 5. – P. S1–S89.
32. Solomon L. R. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment / L. R. Solomon // *Blood Rev.* – 2007. – Vol. 21. – P. 113–130.
33. Mild cognitive impairment and mild dementia: a role of Ginkgo biloba (EGB 761) / C. Tomino, S. Ilari, V. Solfrizzi [et al.] // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14. – P. 305–320.

## Summary

### Possibilities of combined neuro- and vasoprotection in chronic cerebral ischemia

S. G. Burchinsky<sup>1</sup>, M. A. Kalinichenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>D. F. Chebotarev Institute OF Gerontology of the National Academy of the Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Left Bank Primary Health Care Center No. 1, Zaporizhia, Ukraine Zaporizhzhya, Ukraine

Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the leading forms of cerebrovascular pathology, the prevalence of which is increasing in conditions of chronic stress and population aging. Dysfunction of neurotransmitter, metabolic and vascular mechanisms leads to the formation of cognitive and psychoemotional disorders and requires a comprehensive pharmacological approach.

The article analyzes the mechanisms of development of chronic cerebral ischemia, the possibilities of pharmacoprophylaxis and pharmacotherapy using combined agents of natural origin with neuro- and angioprotective properties. It is shown that the combination of nootropic, vasotropic, endotheliotropic and antioxidant mechanisms provides a multimodal effect on the key links of the ischemic cascade. The combination of biologically active components of the drugs Vasavital Neuro and Graciven contributes to the improvement of cerebral circulation, normalization of microcirculation, reduction of endothelial dysfunction and correction of cognitive deficit. Combined neuro- and vasoprotection is a pathogenetically justified strategy for the treatment and pharmacoprophylaxis of HIGM, which allows optimizing therapy, increasing its effectiveness and safety, especially in elderly patients with comorbid pathology.

**Key words:** Vasavital Neuro, Graciven, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, vasoprotection, endothelial dysfunction, cognitive disorders, cerebrovascular pathology, microcirculation, comorbidity, pharmacotherapy

УДК 615.33:616-085

Я. В. КОРОСТ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Раціональне застосування антибіотиків

### Резюме

Інноваційні технології в медицині дозволяють медичній спільноті сміливо відповідати на нові виклики. Такою відповіддю стала розробка препарату, який містить сучасний актуальний фторхінолон ципрофлоксацин із особливим – сповільненим вивільненням в організмі людини. Ципрофлоксацин показаний для лікування бактеріальних інфекцій більшості органів та систем організму людини, формула пролонгованої дії забезпечує швидкий та тривалий лікувальний ефект. При цьому концентрація в тканинах організму не досягає небезпечних рівнів, що гарантує високий профіль безпеки. За рахунок зручного дозування (раз на добу) пацієнти мають високу прихильність до лікування, що забезпечує дотримання необхідної тривалості терапії відповідно до протоколів у кожному конкретному випадку. В порівняльних дослідженнях звичайного ципрофлоксацину та ципрофлоксацину зі сповільненим вивільненням діючої речовини ефективність була однаково висока, а частота виникнення побічних ефектів виявилась нижчою при лікуванні ципрофлоксацином пролонгованої дії. Вибір на користь ципрофлоксацину пролонгованої дії є запорукою успіху та безпеки лікування інфекційних хвороб, викликаних чутливими до діючої речовини збудниками.

**Ключові слова:** інновація, вивільнення, технології, ципрофлоксацин, ефективність

Сучасний світ ставить перед людством багато нових викликів. В умовах пандемій, війн та природних катаклізмів, великою, але непомітною для пересічного громадянина загрозою стає антибіотикорезистентність. Медична спільнота активно обговорює дану проблему та шукає шляхи її вирішення. Одним із основних методів боротьби з антибіотикорезистентністю є раціональне застосування антибіотиків, тобто дотримання правил їх призначення в кожному конкретному випадку. На жаль, інфекції, спричинені бактеріальними агентами, завжди вимагають антибіотикотерапії, але ризики застосування можна зменшити, обираючи препарат необхідного спектра дії, який має високий профіль безпеки та максимальну ефективність при призначенні в терапевтичних дозах.

З метою розповсюдження практики раціонального призначення антибіотиків ВООЗ у 2017 році запровадила класифікацію цих препаратів, яка передбачає їх розподіл на три групи: 1 – Access (Доступу), 2 – Watch (Спостереження), 3 – Reserve (Резерв). Класифікація має назву AWaRe, за першими літерами назв усіх трьох груп. В основі цієї класифікації лежать декілька основних напрямів, за якими поділяють препарати: безпосередня антимікробна активність препарату, широта спектра його дії та рівень токсичності при застосуванні. До групи доступу включені антибіотики вузького спектра дії, що рекомендовані для призначення в якості першої або другої лінії терапії, вони мають високий профіль безпеки та низький ризик розвитку антибіотикорезистентності. Група спостереження містить найефективніші препарати для конкретних інфекційних захворювань, які мають широкий спектр дії. Група резерву – це перелік препаратів, що мають антибактеріальну активність у випадку мультирезистентних мікроорганізмів або тих, яким властива виражена стійкість до лікарських засобів. Антибіотики групи резерву

застосовують у виняткових, чітко визначених випадках. З урахуванням цієї класифікації була створена онлайн база антибіотиків, якою може користуватися лікар будь-якої країни, отримуючи інформацію щодо спектра активності та рекомендацій для застосування.

В Україні тема раціонального застосування антибіотиків актуальна та серйозно сприймається й обговорюється практикуючими лікарями та науковцями. Це питання регулюється низкою документів, зокрема Наказом МОЗ від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення», а також Наказом МОЗ № 1513 від 23.08.2023 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», які надають чіткі інструкції щодо всіх нюансів призначення антибіотиків на кожному рівні надання медичної допомоги.

### Група фторхінолонів, представники, спектр дії

Серед багатьох груп антибіотиків фторхінолони зарекомендували себе як ефективні та безпечні препарати, що можуть застосовуватися при лікуванні інфекційних захворювань багатьох локалізацій. Фторхінолони – це похідні 4-хінолону, які мають піперазинний цикл у положенні 7 холінового ядра або атом фтору – в 6-му положенні. Найчастіше застосовуються фторхінолони, які містять один атом фтору (монофторовані), вони поділяються на чотири покоління, серед яких є наступні представники:

1. Налідиксова кислота. Саме цей препарат почав еру фторхінолонів в 1952 році, коли й був розроблений та впроваджений у

практику. Широко використовувався в 60–70-х роках ХХ сторіччя. Має вплив на грамнегативні бактерії за винятком роду *Pseudomonas*.

2. Норфлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин, **ципрофлоксацин**. Мають вплив на грамнегативні мікроорганізми, також впливають на *Pseudomonas*, деякі з грампозитивних бактерій (золотистий стафілокок).

3. Левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин. Препарати цього покоління фторхінолонів, окрім активності щодо грамнегативних та грампозитивних бактерій, також впливають на *Streptococcus pneumoniae* (стійких до пеніциліну, зокрема), а також на атипичних збудників інфекційних хвороб. Застосування гатифлоксацину на разі обмежене через численні повідомлення про виражені побічні явища при призначенні.

4. Моксифлоксацин, тровафлоксацин. Це покоління фторхінолонів має таку ж активність, як і представники інших поколінь, але додатково ефективні проти анаеробних бактерій.

Механізм дії фторхінолонів полягає у здатності пригнічувати ДНК-гіразу в клітині бактерій (яка відповідає за структуру ДНК), тобто блокування синтезу ДНК та РНК. Також фторхінолони приводять до зменшення синтезу ендотоксинів та екзоферментів бактеріальною клітиною. Особливостями фармакокінетики фторхінолонів є їх високі концентрації в органах та тканинах організму, здатність до проникнення в клітини. Все це робить цю групу препаратів надзвичайно корисною та доцільною в більшості випадків лікування хвороб, обумовлених інфекційним процесом.

Одним із представників групи фторхінолонів, який зарекомендував себе як ефективний та безпечний препарат, є ципрофлоксацин, представник II покоління, що належить групи спостереження за класифікацією антибіотиків AWaRe. Цей препарат показав високу ефективність відносно широкого спектра грамнегативних та грампозитивних збудників. Антибактеріальна активність обумовлена пригніченням у клітині бактерії топоізомерази II типу: ДНК-гірази та топоізомерази IV. Ці ферменти-ізомерази забезпечують реплікацію, транскрипцію, репарацію та рекомбінацію ДНК у клітині збудника. Таким чином ципрофлоксацин повністю блокує здатність бактеріальної клітини до розвитку та розмноження у вогнищі інфекції. Зараз, в умовах боротьби з антибіотикорезистентністю, переважну більшість випадків інфекційних хвороб бактеріальної етіології рекомендовано лікувати таблетованими формами антибіотиків. Найбільше це стосується первинної ланки, де парентеральне введення антибіотиків, згідно з Наказом МОЗ № 1513, заборонене. Тому, коли перед лікарем постає вибір препарату лікування, варто віддати перевагу найефективнішому та найбезпечнішому. Ципрофлоксацин в Україні представлений препаратом пролонгованої дії, який виготовлений за інноваційною FED-технологією (англ. Float Erode Diffusion Technology). Ця технологія забезпечує перебування таблетки в порожнині шлунка необхідний час та сповільнене вивільнення ципрофлоксацину. Назва технології говорить сама за себе. FLOAT в перекладі з англійської – «спливати» або «плавати», тобто таблетка ципрофлоксацину, маючи специфічні компоненти, може плавати на поверхні кислого вмісту шлунка достат-

ньо тривалий час. Буквальний переклад інших двох термінів у назві технології FED звучить так. ERODE в перекладі з англійської – «роз'їдати» або «руйнувати». Це означає, що після певного часу відбувається руйнування полімерної матриці таблетки та вивільнення діючої речовини – ципрофлоксацину. Diffusion – безпосередній процес дифузії та адсорбції ципрофлоксацину в шлунково-кишковому тракті. Отже, FED-технологія, використана в таблетці ципрофлоксацину пролонгованої дії, передбачає повільніше вивільнення діючої речовини, порівняно з іншими формами перорального ципрофлоксацину.

Перевагу подібної пролонгованої форми препарату можна підтвердити даними щодо фармакокінетичного профілю різних представників прероральних ципрофлоксацинів. Він оцінюється за допомогою показника AUC – концентрації препарату в плазмі крові впродовж усього часу спостереження, тобто визначення ступеня абсорбції препарату. Так, при періоді спостереження 24 години фармакокінетичний профіль пролонгованої форми ципрофлоксацину в дозі 500 мг при застосуванні раз на добу є однаковим із профілем ципрофлоксацину з негайним вивільненням діючої речовини в дозі 250 мг, що призначається двічі на добу. Також було виявлено, що при подібному спостереженні фармакокінетичний профіль пролонгованого ципрофлоксацину 1000 мг, призначеного одноразово, є таким самим, як і профіль ципрофлоксацину з негайним вивільненням у дозі 500 мг, прийнятого двічі на добу. Отже, пролонгована форма забезпечує високу концентрацію діючої речовини в плазмі крові без необхідності збільшення кратності прийому. Це дозволяє зменшити кількість побічних явищ при прийомі таблеток, а також значно підвищує прихильність пацієнта до лікування. Окрім цього, відомо, що при застосуванні препарату зі сповільненим вивільненням у дозі 500 мг або 1000 мг у режимі застосування раз на добу, порівняно із препаратами негайного вивільнення в дозах 250 мг або 500 мг двічі на добу відповідно, при однаковій мінімальній інгібувальній концентрації (тобто такій концентрації, яка забезпечує пригнічення розвитку та росту мікробів), концентрації препарату в плазмі крові є однаковими. Тобто, пролонгована форма ципрофлоксацину забезпечує максимально ефективну концентрацію препарату при зручному дозуванні. При цьому за рахунок високої тканинної концентрації відбувається швидка та повна ерадикація збудника, що говорить про високу клінічну ефективність. Варто зазначити, що при тій самій мінімальній ефективній концентрації зв'язування молекули ципрофлоксацину з білками сироватки крові складає в середньому від 20 % до 40 %, що є невисоким показником, який забезпечує високий профіль безпеки пролонгованої форми ципрофлоксацину. Показник максимальної концентрації ципрофлоксацину пролонгованої форми в сироватці крові становить не вище 4,0 мкг/мл, що є безпечним та ефективним.

Важливим нюансом з точки зору фармакокінетики ципрофлоксацину сповільненого вивільнення є також особливість його абсорбції в організмі людини. При пероральному прийомі завдяки будові таблетки відбувається поступове вивільнення діючої речовини впродовж декількох годин, таким чином, всмоктування відбувається триваліше, ніж при прийомі звичайного ципрофлоксацину. Отже, ципрофлоксацин пролонгованої дії починає працю-

вати негайно, а його дія триває впродовж тривалого часу за рахунок механізму сповільненого вивільнення.

## Показання для застосування

Ципрофлоксацин має широкий спектр дії, його ефективність доведена щодо різних аеробних грампозитивних (*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*) та грамнегативних (*Aeromonas spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Brunella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.*, *Legionella spp.*, *Yersinia pestis* тощо) мікроорганізмів, анаеробів (*Mobiluncus*), а також інших мікроорганізмів: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* тощо. Подібний перелік чутливих мікроорганізмів дозволяє, згідно з галузевими стандартами, застосовувати ципрофлоксацин пролонгованої дії при інфекціях різних органів та систем, серед них можна виділити наступні клінічні ситуації:

- Інфекції дихальних шляхів, а саме негоспітальні пневмонії, спричинені *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, стафілококами.
- Інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа, особливо інфекції, спричинені грамнегативними мікроорганізмами (*Pseudomonas aeruginosa*) та стафілококами: середній отит, синусит.
- Інфекції очей (бактеріальні кон'юнктивіти).
- Інфекції нирок та/або сечовивідних шляхів, а саме: неускладнений гострий цистит (у випадку неефективності препаратів першої лінії), гострий пієлонефрит, ускладнені інфекції сечового тракту, бактеріальний простатит.
- Інфекції статевих органів: аднексит, гонорея тощо.
- Інфекції органів черевної порожнини: інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, перитоніт.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин.
- Інфекції кісток та суглобів.
- Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

Отже, ципрофлоксацин пролонгованої дії доцільно використовувати в антибактеріальній терапії багатьох хвороб, при цьому кількість побічних ефектів буде значно нижчою, ніж при застосуванні ципрофлоксацину негайного вивільнення, через низьку концентрацію в плазмі крові, меншу кратність прийому та коротшу тривалість лікування.

Так, наприклад, при порівнянні ефективності та безпеки застосування двох різних форм перорального ципрофлоксацину (пролонгованої форми та звичайного вивільнення) у жінок з інфекціями сечової системи, було виявлено, що при неускладненій інфекції сечової системи ципрофлоксацин зі сповільненим вивільненням у дозі 500 мг при режимі дозування 1 раз на добу був так само ефективним, як і ципрофлоксацин негайного вивільнення в дозі 250 мг, призначений для прийому двічі на добу впродовж однакового терміну лікування (3 дні). Дослідження було багатоцентрове, проспективне, рандомізоване та подвійне сліпе, в ньому взяли участь дорослі жінки з клінічними ознаками та симптомами гострої неускладненої інфекції сечових шляхів, піуриєю

та позитивним посівом сечі перед терапією ( $\geq 10^5$  колонієутворюючих одиниць/мл) [3]. В іншому дослідженні, яке також мало на меті визначити ефективність і безпеку ципрофлоксацину з пролонгованим вивільненням у дозі 500 мг у порівнянні з ефективністю та безпекою ципрофлоксацину з негайним вивільненням в дозі 250 мг двічі на добу протягом 3 днів при лікуванні гострої неускладненої інфекції сечовивідних шляхів у жінок, окрім ефективності лікування оцінювали також частоту виникнення побічних явищ. Під час останнього візиту після лікування мікробіологічні та клінічні результати в групах обох типів ципрофлоксацину були подібними та відповідали очікуваним результатам лікування. Обидва препарати добре переносилися, однак зазначалося, що частота нудоти та діареї в групі ципрофлоксацину пролонгованої форми була нижчою, ніж у групі ципрофлоксацину негайного вивільнення. Прийом ципрофлоксацину зі сповільненим вивільненням діючої речовини один раз на добу був безпечним, ефективним і не поступався за ефективністю ципрофлоксацину негайного вивільнення [4].

Але переваги пролонгованої форми ципрофлоксацину не обмежені лише застосуванням в урологічній практиці. В іншому дослідженні, при порівнянні ефективності та переносимості двох форм ципрофлоксацину (пролонгованої та негайного вивільнення) у пацієнтів із ХОЗЛ, було виявлено, що ципрофлоксацин пролонгованої дії в дозі 1000 мг раз на добу мав вищу ефективність щодо ерадикації збудника та введення пацієнта в стан ремісії, а також викликав меншу кількість побічних ефектів та переносився краще (порівняно з ципрофлоксацином негайного вивільнення в дозі 500 мг, призначеному двічі на день).

### Висновки

Ципрофлоксацин використовується в лікуванні бактеріальних інфекцій з кінця минулого сторіччя, має широкий спектр дії та високий профіль безпеки. Але сучасні умови передбачають пошук максимально ефективного препарату з низьким ризиком розвитку побічних ефектів та забезпечення високого комплаєнсу, тобто прихильності пацієнта до лікування. Інноваційна формула ципрофлоксацину пролонгованої дії в таблетках забезпечує швидкий та тривалий лікувальний ефект за рахунок особливостей будови препарату. Його перевагами є:

- максимальний терапевтичний ефект з мінімальною безпечною концентрацією в тканинах;
- зручність для застосування пацієнтом та призначення лікарем (1 раз на добу);
- невелика кількість ймовірних побічних ефектів за рахунок особливостей вивільнення діючої речовини;
- можливість призначення на більш тривалий курс завдяки хорошій переносимості;
- таблетована форма, що відповідає сучасним вимогам раціональної антибактеріальної терапії.

Усі ці переваги, разом із широким спектром дії та доведеною ефективністю при інфекціях багатьох органів та систем, роблять ципрофлоксацин пролонгованої дії лідером серед призначень лікарів різних рівнів надання медичної допомоги не лише в Україні, а й в усьому світі.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах / закладах надання соціальних послуг / соціального захисту населення : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614.
2. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою : наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513
3. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women / Dan C. Henry, Robert B. Bettis, Ernie Riffer [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2002. – Vol. 24, Issue 12. – P. 2088–2104. DOI: 10.1016/S0149-2918(02)80099-6.
4. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women / J. L. Fourcroy, B. Berner, Y. K. Chiang [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother*. 2005. – Vol. 49 (10). – P. 4137–4143. DOI: 10.1128/AAC.49.10.4137-4143.2005.
5. Яковлева Л. Аналіз асортименту антибіотиків у Державному формулярі лікарських засобів відповідно до класифікації AWaRe ВООЗ з метою їх раціонального використання та зниження ризику розвитку антимікробної резистентності / Л. Яковлева, І. Романенко // *Фармацевтичний журнал*. – 2022. – С. 15–30. 10.32352/0367-3057.1.22.02.
6. Інструкція для застосування ЦИФРАН OD. – <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=7531>

## Summary

### Rational use of antibiotics

Ya. V. Korost

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Innovative technologies in medicine allow the medical community to boldly respond to new challenges. Such a response was the development of a drug that contains the modern topical fluoroquinolone ciprofloxacin with a special - delayed release in the human body. Ciprofloxacin is indicated for the treatment of bacterial infections of most organs and systems of the human body, the long-acting formula provides a quick and long-lasting therapeutic effect. At the same time, the concentration in body tissues does not reach dangerous levels, which ensures a high safety profile. Due to the convenient dosage (once a day), patients have a high commitment to treatment, which ensures compliance with the required duration of therapy, according to the protocols in each specific case. In comparative studies of regular ciprofloxacin and ciprofloxacin with a delayed release of the active substance, the effectiveness was equally high, but the frequency of side effects was lower in the treatment with ciprofloxacin of prolonged action. Choosing ciprofloxacin extended-release is the key to successful and safe treatment of infectious diseases caused by pathogens sensitive to the active substance.

**Key words:** innovation, release, technology, ciprofloxacin, efficacy

## Розлад адаптації в умовах тривалого стресу: сучасні підходи до ведення і місце фенібуту

Повномасштабна війна, поза сумнівом, має надпотужний несприятливий вплив на психічне здоров'я за рахунок тривалого стресу та значної кількості психотравматичних подій. За даними 2024 р., кожен 5-й українець втратив знайому людину, 12,7 % втратили рідних і близьких, 2,1 % повідомили про руйнування або втрату будинку, 6,0 % стали вимушено переміщеними особами в Україні чи за її межами (Info Sapiens, 2024). Війна, як надзвичайна та екстремальна ситуація, є тривалим деструктивним чинником зовнішнього впливу, протистояти якому людина не має достатніх душевних ресурсів. Отже, спричинений війною стрес значно відрізняється від повсякденного, оскільки суттєво перевищує спроможність людини адаптуватися (Павленко Г. В., Зверева А. М., 2024). Ця ситуація може стати причиною розладу адаптації (РА) – вагомої медичної та соціальної проблеми, поширеність якої становить від 0,2 до 40 %, залежно від стресової ситуації, яку переживає пацієнт (Geer K. et al., 2023).

За визначенням 5-го видання Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів (DSM-5), РА – це мальадаптивна реакція на стресову подію, яка зумовлює дистрес, що перевищує очікуваний. Ця реакція виникає упродовж 3 місяців після початку дії стресора та зазвичай зникає протягом 6 місяців після припинення дії стресора або її наслідків. Цікаво, що РА може виникати під впливом як негативних, так і позитивних життєвих подій. Виокремлюють 6 підтипів РА: з депресією, із тривожністю, з поєднанням депресії та тривожності, з розладом поведінки, зі змішаним розладом поведінки й емоцій, а також невизначений підтип (DSM-5, 2022).

Схожим є і визначення, яке надає Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду (МКХ-11). Згідно з ним, РА – мальадаптивна реакція на стресову життєву подію, наявні в цей момент психосоціальні стресові обставини або поєднання стресових ситуацій, яка зазвичай виникає упродовж 1 місяця після впливу стресора та зникає протягом 6 місяців, якщо дія стресора завершується. МКХ-11 характеризує РА двома кластерами симптомів: занепокоєністю – стресором, який передбачає нав'язливі неприємні думки (румінацію) щодо стресора чи його наслідків, а також нездатністю до адаптації, що охоплює труднощі з концентрацією уваги, порушення сну та нездатність до емоційного відновлення. Для встановлення діагнозу РА симптоми мають бути пов'язані зі значущим порушенням функціонування (Levin Y. et al., 2022).

Типовими причинами РА в економічно розвинених країнах є розлучення або розрив близьких стосунків, втрата роботи, виявлена хвороба, початок інвалідизуючого стану та конфлікти вдома чи на роботі. Із глобального погляду частими стресорами є економічні труднощі, примусова міграція чи адаптація до нової культури (Maersker A., Lorenz L., 2018). Фактори ризику РА: жіноча стать, молодий вік, безробіття, часті/хронічні стреси, соматичні захворювання та травми, низький рівень соціальної підтримки й анамнез психічних захворювань (Kelber M. et al., 2022).

Патофізіологічні механізми РА вивчені недостатньо, однак вважається, що при тривалому стійкому хронічному стресі виникають зміни нейротрансмітерних функцій та нейропластичної відповіді, що може сприяти депресії. Важливу роль у завершенні стресової відповіді організму, тобто протидії хронізації стрес-реакції, відіграють ГАМК-ергічні нейрони, трансмітером для яких є  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК). В експериментальних моделях депресії та тривожності в лабораторних тварин спостерігається зниження вмісту ГАМК у фронтальній корі головного мозку та кортикальних

синаптонейросомах. І навпаки, нормалізація вмісту ГАМК спричиняє ремісію депресивних симптомів та ознак підвищеної тривожності (Fogaca M. V., Duman R. S., 2019; Arora I. et al., 2024). Незважаючи на певний успіх наявних на фармацевтичному ринку антидепресантів, кількість ефективних медикаментів, спрямованих на збільшення вмісту ГАМК у тканинах нервової системи, обмежена (Shao Q. et al., 2025). Імовірно, порушення ГАМК-ергічної регуляції лежить і в основі РА.

Хоча РА вважають самообмежувальним процесом, його тривалість може зростати в разі продовження впливу стресора, зумовлюючи значне погіршення якості життя та підвищення ризику суїциду (Levin Y. et al., 2022).

Для діагностики РА в умовах первинної практики застосовують опитувальник ADNM (Adjustment Disorder – New Module) у формі 29, 20, 8 або 4 запитань (Levin Y. et al., 2022). Також цей опитувальник існує у формах структурованого клінічного інтерв'ю та анкети для самооцінки. В першій частині опитувальника респондент має вибрати зі списку стресори (гострі та хронічні), які були наявні в його житті протягом останнього року, та виокремити найвиразніші. Друга частина містить запитання, пов'язані з надмірною занепокоєністю, неспроможністю адаптуватися, униканням впливу стресора, депресивним настроєм, тривожністю та порушенням контролю імпульсів (O'Donnell M. et al., 2019).

У веденні пацієнтів із РА використовуються нефармакологічні заходи (когнітивно-поведінкова терапія, соціальна підтримка, стратегії стрес-менеджменту, модифікація способу життя), а також фармакотерапія (Zelviene P., Kazlauskas E., 2018; O'Donnell M. et al., 2019; DSM-5, 2022), проте більшість препаратів діють лише на окремі симптоми, мають побічні ефекти та не враховують патофізіології РА. Зокрема, призначаються антидепресанти, анксиолітики, бензодіазепіни, рослинні засоби (гінкго білоба, кава-кава). З огляду на відсутність однозначно схвалених для лікування РА фармакопрепаратів клініцистам доцільно дотримуватися ключового принципу *primum non nocere*, тобто «насамперед не нашкодь». Саме тому бензодіазепіни, що асоціюються із широким спектром побічних реакцій та формуванням звикання, не слід призначати ні при РА, ні при посттравматичному стресовому розладі. Крім того, з огляду на особливості діагностики РА (зокрема, обмеженість у часі) методологія більшості наявних клінічних досліджень не відповідає цьому стану, а досліджувані препарати не показали переваг над плацебо (Stein D., 2018).

Фенібут – патофізіологічно обґрунтоване лікування РА; за хімічною будовою він є фенільним похідним основного гальмівного нейротрансмітера – ГАМК, тому цій речовині притаманні як ноотропні, так і анксиолітичні (заспокійливі) властивості. Фенібут знижує тривожність, збудження й страхи, покращує сон, а також достовірно зменшує вираженість симптомів астенії та вазовегетативних розладів (головного болю, відчуття тяжкості в голові, дратівливості, емоційної лабільності), водночас збільшуючи ментальну працездатність і покращуючи увагу, пам'ять, швидкість та точність сенсомоторних реакцій. Як агоніст В-рецепторів ГАМК фенібут підвищує зацікавленість, ініціативність та мотивацію в пацієнтів з астеною, не зумовлюючи таких небажаних ефектів, як седация чи збудження (Terauds E. et al., 2025).

У дослідженні E. Terauds і співавт. (2025) взяли участь пацієнти з РА, які отримували фенібут у дозі 250 мг 3 р/добу протягом 3 тижнів. Перед початком лікування та через 7 днів після прийому останньої дози фенібуту проводили оцінку за ADNМ-20. Було виявлено достовірне зменшення сумарної оцінки та оцінки за кожною з окремих субшкал (табл.).

Частка пацієнтів із тяжким РА зменшилася в 2,5 раза, а в 14 % пацієнтів РА було ліквідовано. Цікаво, що в хворих із тяжким РА спостерігалось вираженіше покращення (рис. 1).

Сприятливий вплив фенібуту не залежав від віку та статі. Під час оцінки окремих складових за ADNМ-20 виявлено, що вираженість кожного компонента РА знизилася щонайменше на 15 %. Найпотужніше зниження спостерігалось для розладів сну (теза на кшталт «з моменту стресової ситуації я більше не можу нормально спати») та нав'язливих думок про стресову ситуацію («змушена (-ий) продовжувати думати про стресову ситуацію і це мене дуже пригнічує»).

Зіставлення оцінок динаміки РА пацієнтом і лікарем співпало, а це підтверджує отриманий результат щодо позитивного впливу лікування. Профіль безпеки фенібуту був сприятливим і жоден пацієнт не припинив лікування через побічні ефекти, що відповідає наявним даним літератури (Terauds E. et al., 2025).

## Висновки

Через тривалий вплив повномасштабної війни як стійкого та потужного стресового фактора серед населення України спостерігається зростання поширеності клінічних і субклінічних психічних розладів, зокрема РА. Критерії діагностики цього стану представлені в DSM-5 та МКХ-11 і передбачають часовий зв'язок із впливом стресора й наявність мальадаптивної реакції на життєві обставини. Лікування РА залишається маловивченим питанням, однак, за даними літератури, ефективним і безпечним є застосування фенібуту в дозі 250 мг 3 р/добу протягом 3 тижнів.

Біфрен® (Acino, part of Argenta, міжнародна фармацевтична група компаній зі штаб-квартирою в Цюриху, Швейцарія; <https://acino.ua/>) є відомим серед українських лікарів препаратом фенібуту. Відповідно до інструкції для медичного застосування, показаннями до застосування Біфрену є астеничні та тривожно-невротичні стани (неспокій, страх, тривожність;

Таблиця. Зміна оцінки за ADNМ-20 порівняно з початковим показником

	Початковий показник	Після лікування	Відмінність
Загалом	60,3±10,5	45,5±12,3	14,8±11,3
Основні симптоми	24,0±4,9	17,4±5,2	6,6±4,9
Додаткові симптоми	36,3±6,1	28,1±7,4	8,2±6,9
Субшкали			
Надмірна занепокоєність стресором	12,5±2,7	9,2±2,8	3,4±2,7
Неспроможність адаптуватися	11,5±2,9	8,3±2,7	3,2±2,7
Уникання впливу стресора	12,0±2,5	9,8±2,8	2,2±2,8
Депресивний настрій	8,8±2,1	6,7±2,0	2,1±2,2
Тривожність	5,8±1,4	4,4±1,4	1,4±1,5
Порушення контролю імпульсів	9,7±2,0	7,1±2,3	2,6±2,2
Тяжкість симптомів			
Низька	12,2 %	7,8 %	<0,19
Помірна	31,1 %	55,6 %	<0,001
Висока	56,7 %	22,2 %	<0,001
Нижче нижнього порогового значення	Не виявлено	14,4 %	–

Примітка: \* дані подані як середнє значення ± стандартне відхилення.

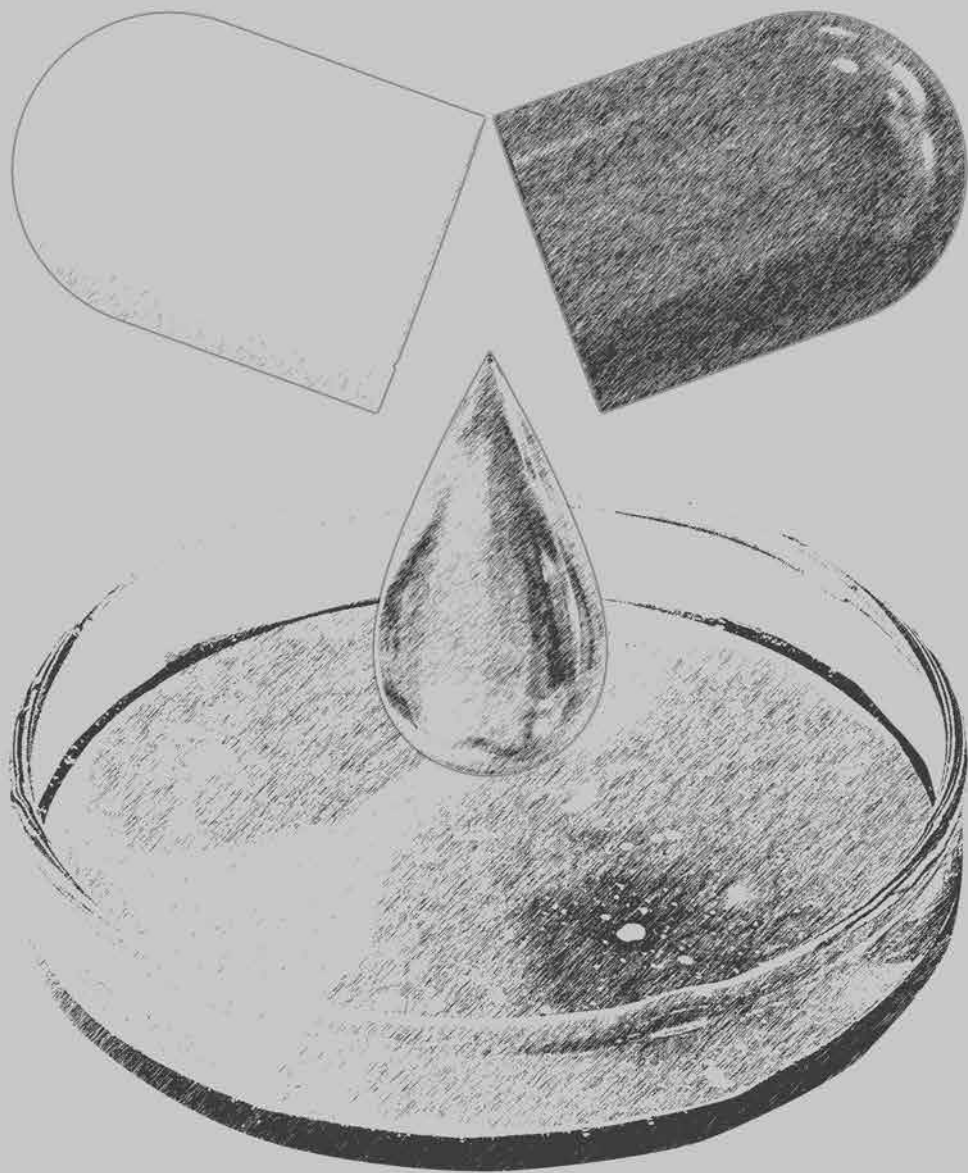


Рис. 1. Оцінка за ADNМ-20 по кожному пацієнту до (зовнішня крива) та після (внутрішня крива) лікування фенібуту упродовж 3 тижнів

безсоння, нічний неспокій у людей літнього віку; передопераційні стресові стани); хвороба Меньєра і запаморочення, пов'язані з дисфункцією вестибулярного аналізатора різного походження; кінетоз (захитування) – як профілактичний засіб; заїкання, тіки в дітей віком 8–14 років; абстинентний синдром при алкоголізмі (як допоміжний засіб). З огляду на здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і ГАМК-агоністичні властивості Біфрен® має потужний терапевтичний потенціал щодо РА.

Стаття вперше опублікована в Медичній газеті «Здоров'я України 21 сторіччя» № 3 (614), 2026 р.  
<https://health-ua.com/terapiya-i-semeynaya-meditsina/81872-rozlad-adaptaciyi-v-umovax-trivalogo-stresu-sucasni-pidxodi-do-vedennia-i-misce-fenibutu>

UA-BIFR-PUB-032026-090



Оригінальні дослідження,  
клінічні випадки

УДК616.98:616.52:616.35

І. В. ГОГУНСЬКА, Т. В. СМАГІНА, В. В. НЕСТЕРЧУК

/ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, Україна/

## Ефективність спрею для очей Алергікс Фрі в комплексному лікуванні сезонного алергічного ринокон'юнктивіту

### Резюме

Сезонний алергічний ринокон'юнктивіт є поширеним IgE-опосередкованим захворюванням, що суттєво знижує якість життя пацієнтів у період цвітіння рослин. Метою дослідження була оцінка ефективності та безпечності офтальмологічного спрею Алергікс Фрі у складі комплексної терапії цього захворювання.

У відкрите проспективне дослідження було включено 20 пацієнтів віком від 18 років із підтвердженою сенсибілізацією до пилку трав і/або бур'янів та легким перебігом захворювання (ВАШ  $\leq 5$  балів). Усі хворі отримували антигістамінний препарат другого покоління (левоцетиризин 5 мг/добу) та додатково застосовували спрей Алергікс Фрі 4 рази на день протягом 30 днів. Динаміку симптомів оцінювали за шкалами TOSS, ВАШ.

Отримані результати свідчать, що включення спрею Алергікс Фрі до комплексного лікування сезонного алергічного ринокон'юнктивіту забезпечує швидке та виражене зменшення очних симптомів, покращує якість життя пацієнтів і характеризується добрим профілем безпеки.

**Ключові слова:** сезонний алергічний ринокон'юнктивіт, алергічний кон'юнктивіт, очний спрей, Алергікс Фрі, антигістамінні препарати, левоцетиризин, візуальна аналогова шкала, комплексна терапія, ефективність, безпечність

В основі алергічного кон'юнктивіту (АК) лежать реакції гіперчутливості I типу, котрі виникають при контакті сенсибілізованого організму з певним антигеном. Дегрануляція мастоцитів сприяє вивільненню медіаторів каскаду запалення, зокрема специфічних антитіл класу імуноглобуліну E, гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, активації NF-карра B. Останній призводить до масового виробництва клітинами (макрофагами, Т-хелперами) цитокінів, включаючи IL-4, IL-5, IL-6 та IL-8, що підтримує запалення та рекрутує імунні клітини. Таким чином, відбувається збільшення судинної проникності та міграції еозинофілів і нейтрофілів, що обумовлює клінічні прояви АК [1–4].

Найпоширенішою ознакою АК є свербіж, який може варіювати від легкого до сильного виснажливого. Інші симптоми включають сльозотечу, почервоніння, відчуття стороннього тіла, слизові виділення та набряк повік. У тяжких випадках можуть виникати розмитий зір та світлобоязнь, плямисте почервоніння та лущення шкіри повік, а також непереносимість контактних лінз [5].

Відомо, що близько 40–60 % усіх пацієнтів із алергічними захворюваннями мають очні прояви алергії [6]. АК може бути самостійним захворюванням (близько 6 % випадків) [7], однак частіше має коморбідний перебіг з іншою алергічною патологією (рис. 1), зокрема з алергічним ринітом (АР) [8–10], Williams DC et al. (2013), бронхіальною астмою, atopічним дерматитом. Повідомляють, що алергічний кон'юнктивіт (АК) трапляється у 95 % пацієнтів з АР [11].

Оскільки поєднання очних та носових симптомів є дуже поширеним явищем, використовується узагальнювальний термін «алергічний ринокон'юнктивіт» (АРК) [12].

У США до 40 % населення відчували очні симптоми алергії принаймні один раз у житті, з піком симптомів у червні та липні [6].

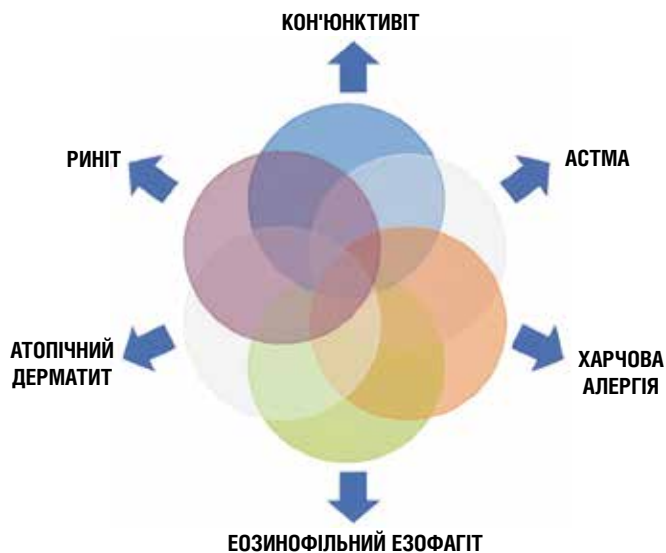


Рис. 1. Кон'юнктивіт: схема супутніх алергічних захворювань [9]

За даними Bousquet et al. (2005), АК розвивається у 81 % пацієнтів з алергією на пилок і у 58 % пацієнтів з алергією на кліщі домашнього пилу [13]. Очні симптоми залишаються широко ігнорованими, хоча вони турбують більшість пацієнтів з АРК та погіршують їхню повсякденну діяльність. Згідно з французьким дослідженням INSTANT, 52,0 % осіб із АР мали очні симптоми, серед яких найчастішими були свербіж очей (51,1 %), сльозотеча (38,6 %), почервоніння очей (6,6 %) та набряк повік (3,6 %). Тригерними факторами були пилок (51,3 %), побутовий пил та кліщі (34,8 %), домашні тварини (12,2 %) та забруднення повітря (3,8 %) [14]. В іншому дослі-

дженні серед пацієнтів із сезонним алергічним ринітом (САР) виявлено, що 93 % учасників мали кон'юнктивіт і описували очні симптоми як один із найтяжчих і найнеприємніших проявів захворювання [15]. В опитуванні у США очні симптоми були названі найтривожнішою характеристикою АРК, що поступається лише закладеності носа [16]. Однак, у дослідженні Bielory L. et al. (2014) не було виявлено статистичної різниці між дискомфортом, спричиненим носовими та очними симптомами [17].

Алергічні патофізіологічні механізми, що пов'язані з алергічним ринітом та кон'юнктивітом, мають спільні риси [1–5]. Крім того, має місце анатомічний зв'язок між порожниною носа та оком через носослізну протоку, котра є шляхом, через який алергени та медіатори з кон'юнктиви дренуються разом зі слюзами під нижню носову раковину [10, 18]. Блокування носослізної протоки при алергічному набряку слизової оболонки носа призводить до механічного збільшення слюзотечі. Деякі автори навіть відзначають наявність носослізного рефлюксу з висхідною міграцією [20, 21].

АК поділяється на сезонний алергічний кон'юнктивіт (САК) і цілорічний алергічний кон'юнктивіт (ЦАК), що разом становить близько 95 % алергічних уражень очей. Найтяжчі алергічні очні хвороби (весняний і атопічний кератокон'юнктивіт) трапляються рідко та потребують спеціалізованого лікування в офтальмолога [22]. Частота захворювання на АРК зростає в усьому світі та характеризується значними регіональними відмінностями [23, 24]. Висока поширеність АРК та доведений вплив на якість життя пацієнтів обумовлюють його значне клінічне та соціально-економічне значення [7, 25, 26].

Найчастіше причинний зв'язок з АРК мають аероалергени, зокрема пилок дерев, трав та бур'янів [9]. Добре відомо, що забруднення повітря не лише посилює симптоми алергічних захворювань,

але й може спричиняти їх дебют. Газоподібні забруднювачі (оксиди азоту та озон) та аерозолі зі вмістом твердих частинок, котрі утворюються внаслідок спалювання різних видів палива та при пожежах, пошкоджують поверхню слизової оболонки і сприяють проникненню алергену, індукції цитокінів Th2/Th17 та нейтрофільному запаленню [23]. Підвищення температури, опади та більш екстремальні погодні умови сприяють подовженню сезонів пилку та підвищенню життєздатності цвілі в приміщеннях і на вулиці, що призводить до збільшення впливу аероалергенів та їх алергогенного потенціалу. Забруднення повітря є основним фактором ризику розвитку ринокон'юнктивіту; ключовими факторами є спалювання палива та пилові бурі через зміни у землекористуванні та забудові [27]. Слід зауважити, що активні воєнні дії на території України, горіння об'єктів промисловості, енергетики, нафтобаз та лісів спричиняють утворення великих обсягів забруднювальних речовин в атмосферному повітрі та сприяють погіршенню перебігу АРК серед населення.

Діагноз АК ґрунтується на клінічному анамнезі, ознаках і симптомах та підтверджується за допомогою тестів на алерген in vivo та in vitro [28].

Мета лікування АРК полягає в зупиненні або мінімізації каскаду запалення, пов'язаного з алергічною реакцією, полегшенні симптомів та запобіганні ускладнень, пов'язаних із тривалим запаленням. Успішне лікування АРК включає фармакологічні, нефармакологічні та профілактичні заходи (рис. 2, 3, табл. 1).

Згідно з рекомендаціями та консенсусними документами, варіанти першої лінії лікування АК включають місцеві антигістамінні препарати, стабілізатори опасистих клітин та препарати подвійної дії, тоді як кортикостероїди та імуномодулятори призначені для тяжких випадків кератокон'юнктивіту [28, 31, 66–68].

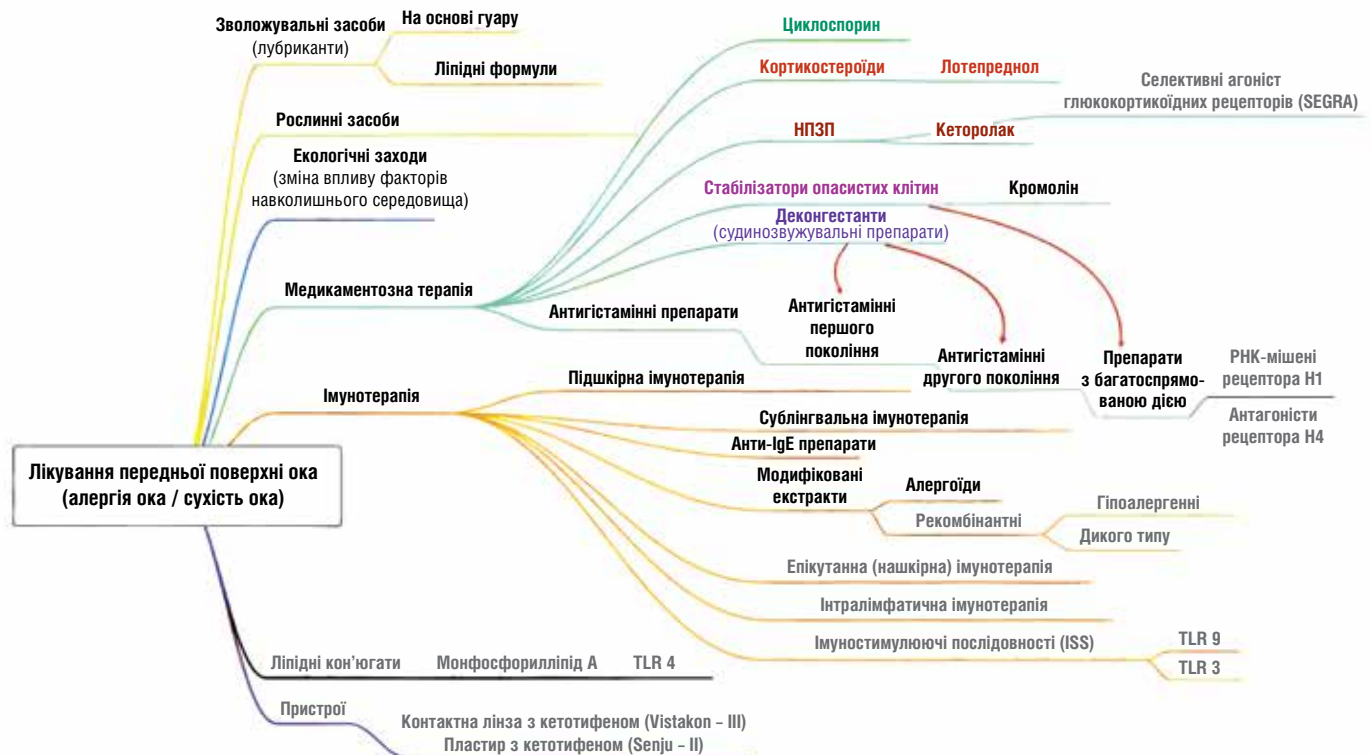


Рис. 2. Міжнародний консенсус щодо лікування очної алергії [31]

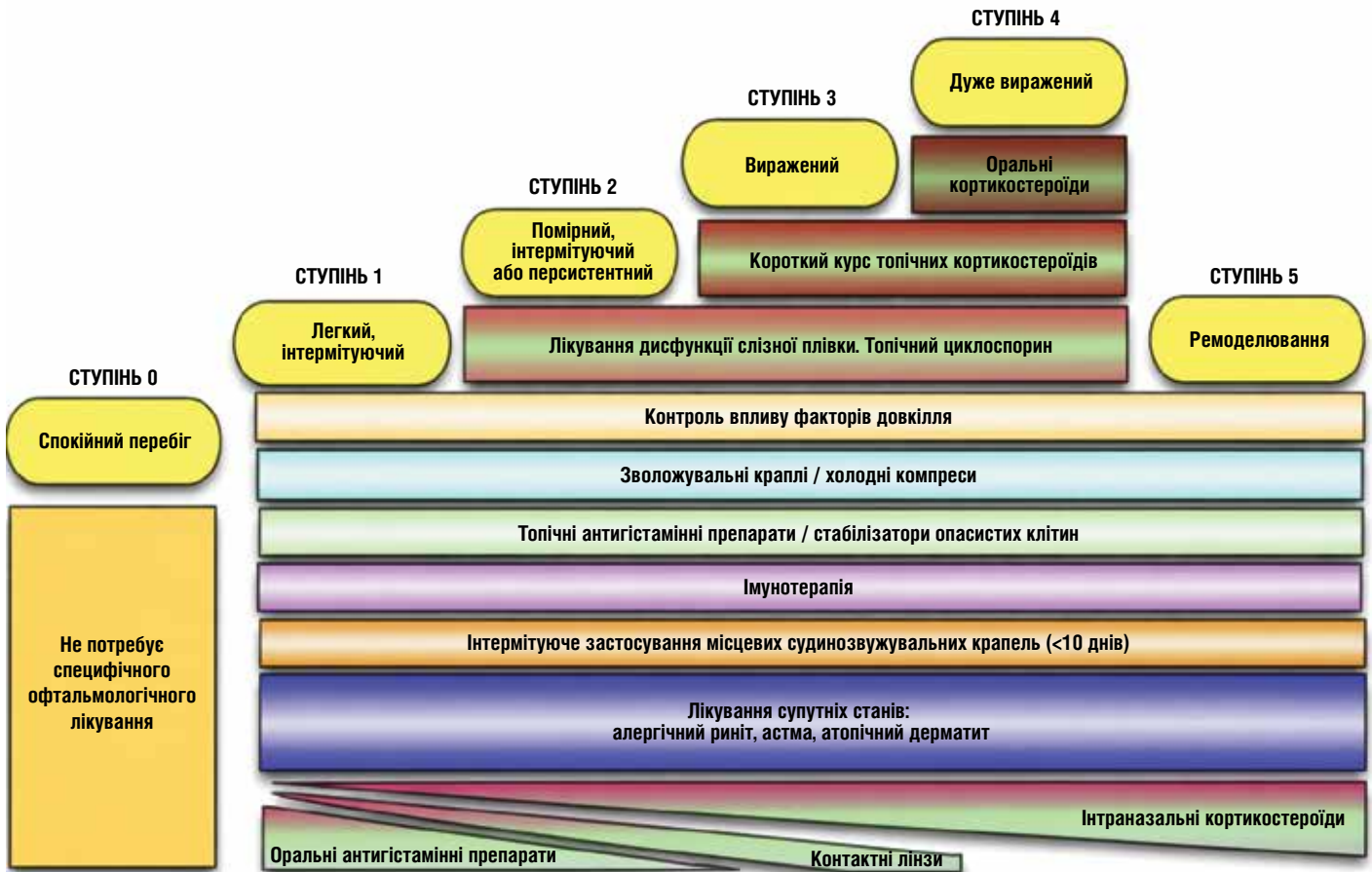


Рис. 3. Поетапний підхід до лікування різних форм алергічного кон'юнктивіту [31]

Таблиця 1. Нефармакологічна терапія алергічного кон'юнктивіту (Bielory L. et al., 2020)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слід уникати надмірного тертя, оскільки механічне порушення тучних клітин призводить до дегрануляції та погіршення симптомів</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування холодних компресів може допомогти зменшити симптоми, особливо набряк повік та періорбітальної ділянки</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Закапування штучними сльозами кілька разів протягом дня може забезпечити змачення та розрідження алергенів на поверхні ока</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• «Відпустка» від контактних лінз під час симптоматичних сезонів пилку, оскільки алергенні білки прилипають до матриці контактної лінзи</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уникнення алергенів за допомогою заходів контролю навколишнього середовища, які можуть включати системи фільтрації, такі як кондиціонування повітря та закриття вентиляційних отворів і вікон під час пікових сезонів пилку. Для тих, хто страждає на цілорічний кон'юнктивіт, викликаний алергенами, що включає зменшення контакту з пиловими кліщами, тарганами та лупою тварин</li> </ul>

При наявності симптомів алергічного риніту (АР) варіанти лікування зазвичай включають системні антигістамінні препарати, інтраназальні антигістамінні препарати та інтраназальні кортикостероїди [29, 30]. Рекомендується використання системних антигістамінних препаратів другого покоління, які мають меншу кількість побічних ефектів та значно кращий профіль седативної дії [9, 31, 34–36]. Однак, оскільки поширеним побічним ефектом АГП є висихання поверхні ока, що може фактично посилити очні симптоми, рекомендується одночасне топічне застосування зволожувальних очних засобів, зокрема зі вмістом гіалуронової кислоти [3,

33, 37, 38]. Зволоження очей «штучною сльозою» також дозволяє видалити або розчинити алерген та знизити концентрацію медіаторів запалення у слізній рідині, що зменшує симптоми алергії [39].

У таблиці 2 наведено інформацію стосовно деяких властивостей місцевих засобів для лікування АК.

Також має місце занепокоєння щодо безпечності консервантів, що містяться в очних краплях. Доведено, що консерванти мають токсичну дію на поверхню ока та призводять до порушення функції епітелію та слізної плівки і, таким чином, можуть посилити офтальмотоксичність та симптоми з боку поверхні ока.

Отже, відповідно до інформації, що наведена в таблиці 2, місцеві та системні засоби для лікування АК ефективні, але мають певні недоліки, котрі більше проявляються при тривалому застосуванні. Оскільки АК суттєво впливає на якість життя хворих, поширеність продовжує зростати, а пацієнти вимушені тривало лікуватись, потреба в безпечних та ефективних варіантах лікування є надзвичайно важливою [3, 9, 35, 36].

Останнім часом обґрунтовану популярність, зокрема у лікуванні АРК, набувають нутріцевтики з доведеною ефективністю, котрі сприяють одужанню та забезпечують його тривалий ефект. Також нутріцевтики допомагають уникнути або обмежити застосування агресивних терапевтичних режимів, зокрема системного та локального застосування кортикостероїдів. Серед таких нутріцевтичних засобів заслуговують на увагу препарати із вмістом екстракту *Perilla frutescens* [47].

Таблиця 2. Деякі особливості місцевих засобів для лікування АК

Фармакологічні засоби	Характеристика	Посилання
Антигістамінні засоби	Полегшують свербіж та еритему лише на короткий проміжок часу, що вимагає повторних інстиляцій до чотирьох разів на день. Не впливають на інші медіатори алергічної реакції, такі як лейкотрієни та простагландини. Найкраще використовувати при гострій фазі алергічної реакції, рідко бувають достатніми як монотерапія. При тривалому застосуванні можуть подразнювати поверхню ока, викликати сухий кератокон'юнктивіт і посилити запальну реакцію на алерген	Dupuis P. et al. [9]; Villegas B. V. [40] Chigbu D. I. [41] Ousler G. W. 3rd, Workman D. A., Torkildsen G. L. An open-label, investigator-masked, crossover study of the ocular drying effects of two antihistamines, topical epinastine and systemic loratadine, in adult volunteers with seasonal allergic conjunctivitis. Clin Ther. 2007 Apr;29(4):611-6. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.03.017. PMID: 17617284.
Стабілізатори мембран мастоцитів	Потребують періоду навантаження протягом кількох тижнів до контакту з алергеном, найкраще використовувати профілактично	La Rosa M. [3]
Вазоконстриктори	Швидко зменшують еритему, але мають обмежений вплив на свербіж. Можуть викликати відчуття поколювання та печіння при закапуванні, мідріаз. При тривалому застосуванні можуть призвести до рикошетної гіперемії та тахіфілаксії.	Leonardi A. [33], Abelson M. B. [42]
НСПЗЗ	Побічні ефекти включають значне подразнення при закапуванні та рідко кератит, виразку рогівки або перфорацію	Guidera A. C. [43]
Засоби подвійної дії (АГП + вазоконстриктор або АГП + стабілізатор мастоцитів)	АГП + стабілізатор мастоцитів: подвійний механізм дії забезпечує як короткострокове, так і довгострокове полегшення з хорошим профілем безпеки. АГП + вазоконстриктор: при тривалому застосуванні можуть призвести до рикошетної гіперемії та тахіфілаксії	Dupuis P. et al. [9] Villegas B. V. [40]
Кортикостероїди	Є потужними та ефективними, проте їхній профіль безпеки має недолік через побічні ефекти, що включають вторинну інфекцію, уповільнене загоєння ран, розвиток катаракти та підвищення внутрішньоочного тиску, що призводить до глаукоми. Ці побічні ефекти обмежують їх тривале застосування	La Rosa M. [3], Sanchez-Hernandez M. C. [35], Comstock T. L. [44]
Імуномодулятори (циклоспорин, такролімус)	Є інгібіторами кальциневрину, безпечні для тривалого місцевого застосування	Villegas B. V. [40]

Сухий екстракт насіння *Perilla frutescens* містить розмаринову кислоту та інші флавоноїди, такі як лутеолін, апігенін та хризоеріол, котрі мають добре задокументовану антиалергічну активність *in vivo* та *in vitro* за рахунок пригнічення імуноглобулінових реакцій [48–55] і зменшення проявів алергічного запалення при АР та АПК [56].

***Perilla frutescens*** відома саме своїм **антиалергічним потенціалом** і ця властивість зумовлена кількома її активними сполуками, переважно **фенольного** та **флавоноїдного** типів:

**Розмаринова кислота (Rosmarinic acid)** – зменшує вивільнення гістаміну з опасистих клітин, інгібує комплемент, гальмує продукцію IgE; сильний антиоксидант, знижує запалення при алергічному риніті та астмі.

**Лутеолін (Luteolin)** – пригнічує активацію опасистих клітин, зменшує секрецію IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ ; стабілізує клітинні мембрани, запобігає дегрануляції.

**Апігенін (Apigenin)** – має антигістамінну дію, зменшує утворення простагландинів та лейкотрієнів; пригнічує експресію COX-2.

**Кверцетин (Quercetin)** – стабілізує мембрани опасистих клітин, знижує секрецію гістаміну, інгібує вивільнення цитокінів (IL-6, IL-8); має антиастматичний ефект.

**Перилальдегід (Perillaldehyde)** – може модулювати запальні шляхи (NF- $\kappa$ B, MAPK), пригнічуючи запальні реакції при алергії.

**Альфа-ліноленова кислота (ALA)**, Омега-3 жирна кислота – зменшує синтез прозапальних ейкозаноїдів, що беруть участь у алергічних реакціях (наприклад, лейкотрієнів).

Дослідження довели, що екстракт періли значно пригнічував реакцію пасивної шкірної анафілаксії після введення сироватки проти овальбуміну у вуха мишей. Антиалергічний титр розмаринової кислоти був ефективнішим, ніж траніласт, який є сучасним

протиалергічним препаратом. Періла та розмаринова кислота є потенційно перспективними засобами для лікування алергічних захворювань [52].

Takano H. et al. (2004) довели, що застосування екстракту *Perilla frutescens*, збагаченого розмариновою кислотою, привело до значного зменшення симптомів АР та кількості нейтрофілів і еозинофілів у промивній рідині з порожнини носа, порівняно з плацебо. Автори дійшли до висновку, що екстракт *Perilla frutescens*, збагачений розмариновою кислотою, може бути ефективним засобом для пацієнтів з легким САР, який може діяти шляхом пригнічення запалення, залежного від поліморфноядерних лейкоцитів [57].

У дослідженні за участю дорослих пацієнтів із сезонним алергічним ринітом із застосуванням засобу Лертал®, котрий містить екстракт *Perilla frutescens*, кверцетин та вітамін D<sub>3</sub>, продемонстровано значне зменшення як тяжкості очних і назальних симптомів САР, так і споживання протиалергічних препаратів хворими [58].

Офтальмологічний спрей Лертал® – це новий медичний засіб для лікування алергічного кон'юнктивіту, що наноситься на повіки. Його діючими складовими є комплекс PER-LIP® (ліпосома Lipo 10B із соєвого лецитину 4 % і екстракт насіння *Perilla frutescens* мікрокапсульований 0,5 %) та натрію гіалуронат 0,2 %. Це інноваційна форма доставки лікарського препарату без кон'юнктивальної інстиляції, який має зволожувальну і протизапальну дію, впливає на патогенетичні механізми алергічного кон'юнктивіту і забезпечує високий рівень комплаєнсу.

В Україні офтальмологічний спрей Лертал® зареєстрований та наявний в аптечній мережі під назвою Алергікс фрі виробництва NTC S.r.l. (Італія) і позиціонується як допоміжний засіб при алергічному кон'юнктивіті, що може значно зменшувати очні симптоми алергії.

Ліпосомні очні спреї можуть забезпечити симптоматичне полегшення САК шляхом стабілізації ліпідного шару сльозової плівки [59]. Гіалуронова кислота є природним полімером зі змащувальними та регідруючими властивостями, які традиційно використовують для лікування синдрому сухого ока [60]. У дослідженнях продемонстровано, що гіалуронат натрію та ліпосоми сприяють підвищенню біодоступності активних речовин [61]. Застосування гіалуронату натрію та ліпосом у складі спрею Алергікс фрі (Lertal®) особливо доцільне, враховуючи те, що потреба у призначенні системних АГП через наявність коморбідного АР або іншої алергічної патології призводить до підвищеної сухості поверхні очей.

Очний спрей на базі ліпосом, Perilla-екстракту і гіалуронату натрію, нанесений на повіки, завдяки кліпанню очей поєднується з ліпідним секретом мейбомієвих залоз, контактує з бульбарною кон'юнктивою (вкриває передню поверхню (склеру) ока) та палебральною кон'юнктивою (вкриває внутрішню поверхню повік). Обидві частини кон'юнктиви утворюють кон'юнктивальний мішок і відіграють важливу роль у захисті ока та продукції слизового шару слізної плівки.

Інший додатковий механізм – транспальпепральне проникнення (через шкіру повіки). Повіки мають відносно тонку шкіру і деякі препарати у вигляді ліпосом можуть дифундувати через неї до пальпепральної кон'юнктиви.

Фосфоліпідний ліпосомальний спрей з Perilla-екстрактом і гіалуронатом використовується для поліпшення властивостей і товщини ліпідного шару слізної плівки (його поверхневий натяг і розчинність), зменшення проявів алергії, запалення і синдрому сухого ока.

Ефективність та безпечність офтальмологічного спрею Алергікс фрі (Лертал®) була доведена у клінічному дослідженні із залученням хворих на САК [62]. За результатами проведеного дослідження зроблено висновок, що офтальмологічний спрей Алергікс фрі (Лертал®) ефективно зменшує очні симптоми у пацієнтів із САК, що може дозволити зменшити щоденне використання протиалергічних та деконгестантних препаратів хворими на САК [69–75].

Враховуючи вищенаведений огляд літератури про особливості лікування АК і те, що антигістамінні лікарські препарати можуть викликати синдром сухого ока і погіршити перебіг алергічного кон'юнктивіту, який дуже часто перебігає разом із алергічним ринітом, ми вирішили провести клінічну оцінку лікування АРК поєднанням системних антигістамінних препаратів другого покоління з новою формою протиалергічного препарату – очного спрею Алергікс Фрі.

## Матеріали та методи дослідження

Метою дослідження була оцінка ефективності застосування спрею для очей Алергікс Фрі в комплексному лікуванні сезонного алергічного ринокон'юнктивіту. Дослідження було проведене у період з липня по вересень (період палінації злакових трав та бур'янів) серед симптоматичних пацієнтів.

### Критерії включення:

1. Письмова поінформована згода, отримана перед виконанням будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням;

2. Чоловіки та жінки у віці від 18 років;

3. Хворі на сезонний алергічний риніт з сенсibiliзацією до пилку трав, дерев та бур'янів (одна або декілька рослин), що підтверджена даними шкірних проб та/або по результатами визначення специфічного імуноглобуліну Е;

3. Вираженість симптомів АР за шкалою ВАШ  $\leq 5$  балів на момент скринінгу, що відповідає легкому перебігу захворювання;

4. Негативний тест на вагітність у фертильних жінок;

5. Здатність пацієнта до адекватної співпраці у процесі дослідження.

### Критерії виключення:

1. Відома з анамнезу індивідуальна чутливість до компонентів лікування у дослідженні;

2. Будь-які захворювання або стан порожнини носа, які можуть перешкодити оцінці ефективності або безпечності (наприклад, вірусний або бактеріальний риносинусит, викривлення носової перегородки та/або гіпертрофія носових раковин із порушенням носового дихання, назальні поліпи);

3. Хворі на АРК, котрі мали в анамнезі гостру очну інфекцію та/або хірургічне офтальмологічне втручання протягом останніх 6 місяців;

4. Будь-які клінічно значущі тяжкі хронічні захворювання, які, на думку дослідника, можуть заважати оцінці в рамках дослідження або безпеки пацієнта;

5. Хворі з бронхіальною астмою;

6. Вагітність, лактація;

7. Ділові або особистісні відносини з персоналом, який виконує клінічне дослідження, або спонсором клінічного дослідження;

8. Участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

У дослідження було залучено 20 пацієнтів з САК з проявами необтяженого алергічного запалення кон'юнктиви, у яких було підтверджено сенсibiliзацію до пилку різних рослин. Розподіл пацієнтів за демографічними даними та видом сенсibiliзації наведено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Характеристика пацієнтів групи дослідження

Критерій	Характеристика пацієнтів (n=20)
Кількість чоловіків/жінок	11/9
Середній вік (роки)	33,0 ± 9,4
<b>Симптоми САК до лікування:</b>	
- свербіж/печіння в очах	18 (90 %)
- сльозові очі/сльозотеча	12 (60 %)
- почервоніння очей	9 (45 %)
<b>Симптоми САР до лікування:</b>	
- закладеність носа	20 (100 %)
- ринорея	19 (95 %)
- чхання	10 (50 %)
- свербіж у порожнині носа	6 (30 %)
<b>Сенсibiliзація:</b>	
- до пилку трав	15
- до пилку бур'янів	19

Примітка. У частини пацієнтів виявлено поєднання симптомів та полісенсibiliзацію.

Усі пацієнти, які були залучені до дослідження, на момент початку лікування вже мали підтвердження сенсibilізації до пилку рослин за результатами алерготестування (шкірні прик-тести або визначення специфічного IgE). У більшості пацієнтів (14 осіб) було діагностовано полівалентну сенсibilізацію (див. табл. 3).

Серед симптомів АРК найчастіше спостерігались закладеність носа, ринорея, свербіж/печіння в очах та сльозові очі/сльозотеча (див. табл. 3). Тривалість захворювання на АРК із сенсibilізацією до пилку рослин в учасників дослідження становила від 2 до 32 років.

Відповідно до рекомендацій та консенсусних документів щодо лікування АРК: American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea/External Disease (2024), Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases (2017), Diagnosis and management of allergic conjunctivitis (2020), клінічного протоколу «Кон'юнктивіт» (2018), рекомендацій Міжнародного погоджувального документу ARIA (2016, 2020) та вітчизняного уніфікованого клінічного протоколу «Алергічний риніт» (2016), як терапію першої лінії хворі отримували АГП 2-го покоління, а саме левоцетиризин у дозуванні 5 мг (1 таблетка) щодня [29–36, 66–69].

Додатково був призначений офтальмологічний спрей Алергікс Фрі. Відповідно до інструкції виробника, спрей Алергікс Фрі розпилювали на закриті повіки на відстані приблизно 10 см від ока чотири рази на день.

У випадку неефективності лікування протягом дослідження хворі могли застосовувати «терапію порятунку» – топічні антигістамінні препарати (олопатадин очні краплі, олопатадин назальний спрей) або інші очні краплі та назальні спреї.

Тривалість лікування для кожного пацієнта становила 30 днів. Динаміку симптомів АРК оцінювали на 1-й, 10-й, 20-й та 30-й дні лікування за наступними даними:

Суб'єктивні клінічні ознаки АК та АР, які оцінює пацієнт.

а) очні симптоми:

- свербіж/печіння в очах;
- сльозові очі/сльозотеча;
- почервоніння очей.

б) назальні симптоми:

- закладеність носа;
- ринорея;
- свербіж у порожнині носа;
- чхання.

Для контролю наведених вище основних симптомів АК та АР використовували загальноприйнятну бальну систему – шкали загальної тяжкості симптомів кон'юнктивіту TOSS (загальна оцінка очних симптомів) та риніту TNSS (загальна оцінка назальних симптомів), відповідно до якої виділяють 4 рівні зі значеннями балів від 0 до 3:

0 – відсутність симптомів;

1 – легкі симптоми (мінімальні прояви; легко переносяться);

2 – помірні симптоми (помірна вираженість симптомів);

3 – виражені симптоми (симптоми, які важко переносити; погіршують якість життя та / або порушують сон) [63].

Таким чином, максимальна можлива загальна кількість симптомів за шкалою TOSS становить 9 балів і TNSS – 12 балів.

2. Оцінка вираженості симптомів АК та АР за шкалою ВАШ

Ступінь тяжкості симптомів за шкалою ВАШ оцінювали пацієнти, відповідаючи на питання «Наскільки симптоми, пов'язані з АК, турбують Вас сьогодні?» та «Наскільки симптоми, пов'язані з АР, турбують Вас сьогодні?» на відрізьку у 10 сантиметрів, де один сантиметр відповідає одному балу (рис. 4).

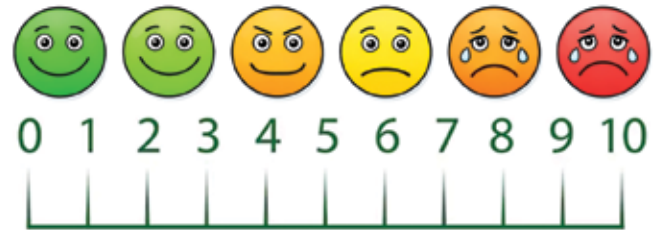


Рис. 4. Візуально-аналогова шкала для оцінки симптомів АРК

При цьому варіант відповіді «не турбують взагалі» приймається за 0 балів, а відповідь «дуже сильно турбують», приймається за 10 балів, як це рекомендовано в останньому керівництві ARIA [64].

Оцінка ступеня поліпшення стану пацієнта за шкалою CGI-I (шкала глобального клінічного враження, підшкала оцінки ступеня поліпшення стану).

Після закінчення курсу лікування пацієнтам пропонували оцінити, наскільки змінився їх стан до та після лікування:

- Значно покращився.
- Помітно покращився.
- Дещо покращився.
- Без змін.
- Дещо погіршився.
- Став помітно гіршим.
- Дуже сильно погіршився.

З семи можливих градацій позитивною відповіддю на лікування вважалась відповідність категоріям «значне покращення» або «помітне покращення». В іншому випадку відповідь на лікування розглядалась як негативний результат [65].

Первинна кінцева точка ефективності полягала у визначенні зміни середнього значення загального бала очних та назальних симптомів (TOSS та TNSS) до та після 30-денного лікування. Вторинні кінцеві точки ефективності: зміна оцінки в балах індивідуальних очних симптомів, зміна оцінки впливу симптомів сезонного АРК на якість життя хворих у балах за шкалою ВАШ.

## Результати дослідження

У більшості пацієнтів спостерігали позитивний результат проведеного лікування у вигляді зменшення вираженості суб'єктивних очних та назальних симптомів АРК. Аналіз показників суб'єктивної оцінки проводили за динамікою вищезгаданих симптомів.

Більшість пацієнтів до початку лікування скаржилися на «свербіж/печіння в очах» (90 %). Також на момент візиту (День 1) на два інших очних симптоми АРК («сльозові очі/сльозотеча» та «почервоніння очей») скаржилися 60 % та 45 % відповідно.

Як видно з графічних даних, наведених на рисунку 5, у процесі подальшого спостереження виявлено, що значне зменшення проявів АК було досягнуто на 10-й день лікування. Зокрема, середня вираженість симптому «свербіж/печіння в очах» у балах

зменшилась на 67,7 %, порівняно з показниками до лікування. Зменшення проявів симптому «сльозові очі/сльозотеча» становило 58,33 % і симптому «почервоніння очей» – 58,82 %.

Отже, можна стверджувати, що при застосовуванні офтальмологічного спрею Алергікс Фрі спостерігалась виражена позитивна динаміка проявів очних симптомів АРК вже на 10-й день. Подібна тенденція простежувалась також на момент візитів День 20 та День 30. Зокрема, на час завершення лікування (день 30) середній бал вираженості основного очного симптому, котрий турбував пацієнтів з АРК («свербіж/печіння в очах») знизився на 91,18 %, прояви симптому «сльозові очі/сльозотеча» знизились на 91,67 % та динаміка симптому «почервоніння очей» на 88,24 % (табл. 4).

При статистичному аналізі динаміки симптомів відмічається достовірна різниця у частоті виникнення та вираженості проявів на 10-й, 20-й та 30-й дні. Недостовірними були лише відмінності у прояві симптомів «сльозотеча» та «почервоніння очей» між 20-м і 30-м днями. При цьому зниження вираженості симптому «сльозотеча» між 20-м і 30-м днями становило 50 %, а «почервоніння очей» – 33,33 %.

Динаміка сумарного бала очних симптомів (TOSS) корелювала з позитивною тенденцією до зменшення окремих очних проявів. Так, на 10-й день лікування сумарний бал TOSS, у порівнянні з вихідними даними, знизився на 62,67 %, на 20-й день – на 77,33 %. Наприкінці лікування зниження сумарного бала TOSS становило 90,67 % (табл. 5). Необхідно зазначити, що достовірні відмінності спостерігалися протягом усього періоду спостереження.

На 1-й день лікування всі пацієнти мали очні симптоми алергії. На 10-й день лікування у 6 пацієнтів очні прояви алергії були відсутні (TOSS = 0), тоді як назальні симптоми зменшилися, але не зникли повністю. На 20-й та 30-й дні лікування очні симптоми вже не турбували 8 та 14 хворих відповідно.

Двоє пацієнтів, враховуючи повну відсутність як назальних, так і очних проявів алергії на момент візиту у День 20, відмовилися від прийому левоцетиризину, проте продовжили використовувати спрей Алергікс Фрі, оскільки їм подобався відчутний комфорт в очах.

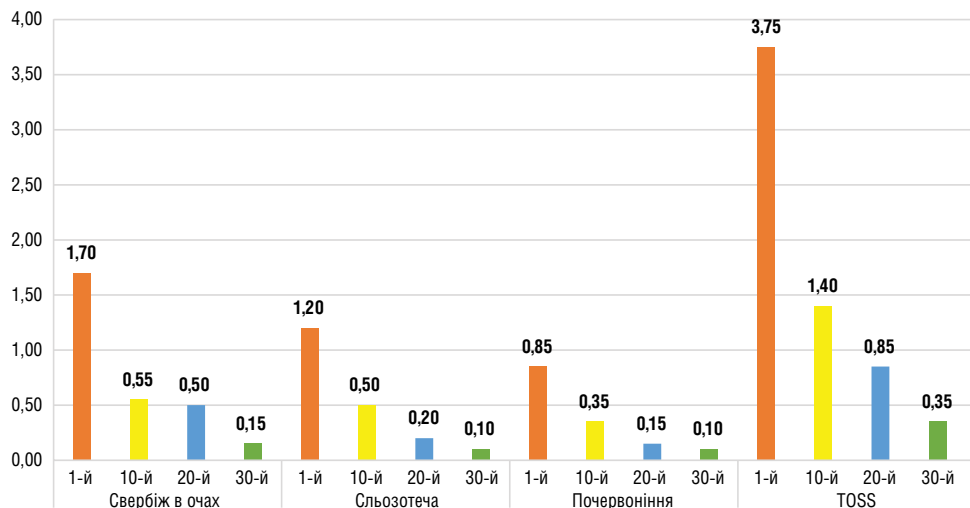


Рис. 5. Вираженість суб'єктивних очних симптомів в балах

Таблиця 4. Оцінка очних симптомів АРК в динаміці лікування (в балах)

День дослідження	Вираженість симптому в балах	Рівень значимості 1–10, 1–20, 1–30 день	Рівень значимості 10–20, 10–30 день	Рівень значимості 20–30 день
<b>Свербіж/печіння в очах</b>				
День 1	1,7±0,16			
День 10	0,55±0,11	p<0,001		
День 20	0,50±0,11	p<0,001	недостовірно	
День 30	0,15±0,08	p<0,001	p<0,05	p<0,05
<b>Сльозові очі/сльозотеча</b>				
День 1	1,2±0,26			
День 10	0,5±0,14	p<0,05		
День 20	0,2±0,09	p<0,01	p<0,05	
День 30	0,1±0,07	p<0,001	p<0,05	Недостовірно
<b>Почервоніння очей</b>				
День 1	0,85±0,23			
День 10	0,35±0,13	p<0,01		
День 20	0,15±0,08	p<0,01	p<0,05	
День 30	0,1±0,07	p<0,01	p<0,05	Недостовірно

Таблиця 5. Динаміка сумарного бала очних симптомів (TOSS)

День дослідження	Середнє значення TOSS	Рівень значимості в порівнянні з 1 днем (p)	Рівень значимості в порівнянні з 10 днем (p)	Рівень значимості в порівнянні з 20 днем (p)
День 1	3,75±0,33			
День 10	1,4±0,28	p<0,001		
День 20	0,85±0,20	p<0,001	Недостовірно	
День 30	0,35±0,13	p<0,001	p<0,01	p<0,05

До 30-го дня лише у 6 пацієнтів спостерігалися мінімальні очні симптоми алергії (по 1 балу за шкалою TOSS).

Отже, можна обґрунтовано вважати, що швидкий і виражений ефект щодо зменшення очних симптомів АРК може бути пов'язаний із додатковою протиалергічною дією офтальмологічного спрею Алергікс Фрі.

При порівнянні середніх показників вираженості кожного з назальних симптомів спостерігалась помітна різниця між днями дослідження (рис. 6).

Так, наприклад, на 10-й день лікування вираженість закладеності носа зменшилася на 36,36 %, ринорея — на 25 %, чхання спостерігалось на 19,5 % рідше, а прояви «свербежу у носі» знизилися на 51,85 % (Табл. 6).

На момент останнього візиту (День 30) вираженість закладеності носа зменшилася на 90,91 %, ринорея — на 80,0 %, чхання — на 80,95 %

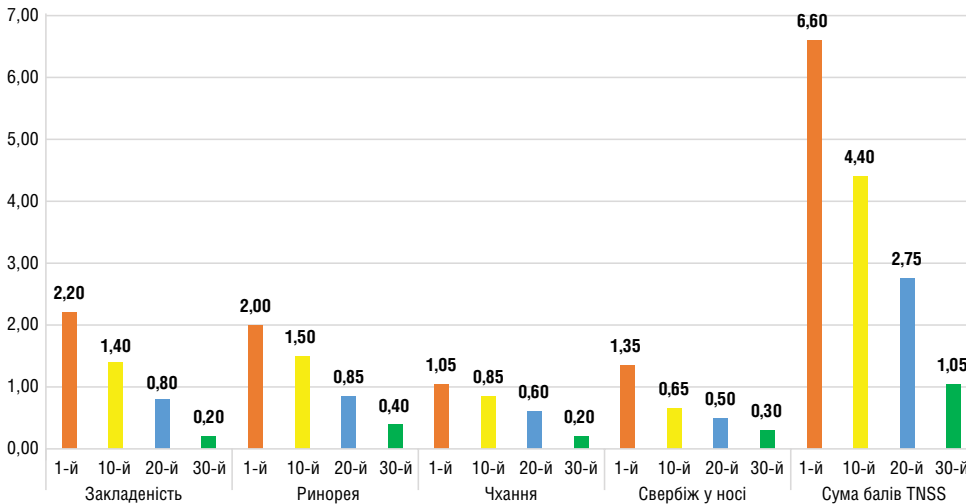


Рис. 6. Вираженість суб'єктивних назальних симптомів у балах

Таблиця 6. Оцінка назальних симптомів АРК у динаміці лікування (в балах)

День дослідження	Вираженість симптому в балах	Рівень значимості 1–10, 1–20, 1–30 день	Рівень значимості 10–20, 10–30 день	Рівень значимості 20–30 день
<b>Закладеність носа</b>				
День 1	2,2±0,14			
День 10	1,4±0,11	p<0,001		
День 20	0,8±0,09	p<0,001	p<0,001	
День 30	0,2±0,09	p<0,001	p<0,001	p<0,001
<b>Ринорея</b>				
День 1	2,0±0,19			
День 10	1,5±0,15	p<0,05		
День 20	0,85±0,11	p<0,001	p<0,01	
День 30	0,4±0,11	p<0,001	p<0,001	p<0,01
<b>Чхання</b>				
День 1	1,05±0,21			
День 10	0,85±0,18	недостовірно		
День 20	0,6±0,11	p<0,05	недостовірно	
День 30	0,2±0,09	p<0,001	p<0,001	p<0,05
<b>Свербіж у порожнині носа</b>				
День 1	1,35±0,20			
День 10	0,65±0,17	p<0,01		
День 20	0,5±0,14	p<0,05	недостовірно	
День 30	0,3±0,11	p<0,001	p<0,05	p<0,05

рідше, а «свербіж у носі» зменшився на 77,78 %. Протягом усього періоду спостереження фіксувалася статистично достовірна різниця показників оцінки назальних симптомів в динаміці лікування.

Динаміка сумарного бала назальних симптомів САК (TNSS) у процесі лікування продемонструвала чітку тенденцію до виражених позитивних змін протягом усього періоду дослідження (табл. 7), які досягали рівня статистично достовірних відмінностей (p<0,001).

На 1-й день лікування всі пацієнти мали назальні симптоми алергії. Вже на 10-й день лікування у всіх пацієнтів відзначалося значне зменшення назальних проявів, порівняно з вихідними показниками. На 20-й та 30-й дні лікування інтенсивність назальних симптомів зменшилася на 58,33 % та 84,09 % відповідно.

Стійка тенденція та висока ефективність лікування підтверджені після аналізу динаміки оцінки якості життя в балах за ВАШ (рис. 7).

При аналізі показників впливу очних симптомів на якість життя хворих на САК було зареєстровано більш виражене та швидке зниження середнього бала за ВАШ у процесі лікування. Кожні 10 діб лікування **відзначалося статистично достовірне зменшення впливу очних симптомів на якість життя пацієнтів** (табл. 8). Таким чином, відновлення якості життя, пов'язаної з очними симптомами САК, відбувалося швидше при застосуванні офтальмологічного спрею Алергікс Фрі, що підтверджено результатами статистичного аналізу.

Аналіз показників впливу **назальних** симптомів на якість життя хворих продемонстрував швидке зниження середнього бала за ВАШ у процесі лікування.

#### Застосування терапії порятунку (олопатадин очні краплі, олопатадин назальний спрей) у хворих на АРК

Хворі на АРК протягом даного дослідження не виявляли потреби у застосуванні антигістамінних (олопатадин очні краплі, олопатадин назальний спрей) або інших очних крапель та назальних спреїв.

#### Оцінка безпеки та переносимості застосування офтальмологічного спрею Алергікс Фрі

У проведеному дослідженні спостерігався сприятливий профіль переносимості та безпеки досліджуваного офтальмологічного спрею Алергікс Фрі. Ні один із пацієнтів не повідомив

про будь-які випадки побічної дії досліджуваного засобу. Загалом більшість хворих характеризували враження від розпилення досліджуваного спрею на повіки як приємне, після котрого швидко зменшувались очні прояви АРК, а деякі пацієнти описували стан очей «як після відпочинку».

## Обговорення

Отримані результати дослідження переконливо свідчать про високу ефективність місцевої терапії очних проявів АРК при застосуванні офтальмологічного спрею Алергікс Фрі. Згідно з даними динаміки очних симптомів (див. табл. 4, 5), уже на 10-й день лікування відзначалося статистично достовірне зменшення свербіжжя, печіння, слъзотечі та почервоніння очей, а сумарний бал очних симптомів (TOSS) знизився на 62,67 %, порівняно з вихідними показниками.

Важливо підкреслити, що наприкінці періоду спостереження (30-й день) зниження TOSS становило 90,67 %, а у більшості пацієнтів очні симптоми були повністю відсутні, що вказує на швидкий і виражений клінічний ефект саме місцевої офтальмологічної терапії. При цьому недостовірні відмінності між 20-м і 30-м днями для окремих симптомів (сльзотеча, почервоніння) не зменшують клінічної значущості результатів, оскільки абсолютні показники їх вираженості залишалися мінімальними.

Обґрунтування переваг місцевого лікування очних симптомів АРК ґрунтується на фармакокінетичних особливостях: лікарські засоби, що застосовуються перорально (зокрема, левоцетиризин), мають обмежену ефективність щодо очних проявів через наявність кон'юнктивального та рогівкового бар'єрів, які перешкоджають досягненню достатньої концентрації препарату в тканинах ока. Це підтверджується тим, що динаміка назальних симптомів (табл. 6, 7) була тісно пов'язана з прийомом левоцетиризину, тоді як більш швидке та виражене зменшення очних симптомів спостерігалось саме на тлі застосування офтальмологічного спрею.

Додатковим підтвердженням ключової ролі місцевої терапії є клінічне спостереження, що частина пацієнтів після повного зникнення симптомів відмовлялася від перорального антигістамінного препарату, проте продовжувала використання спрею Алергікс

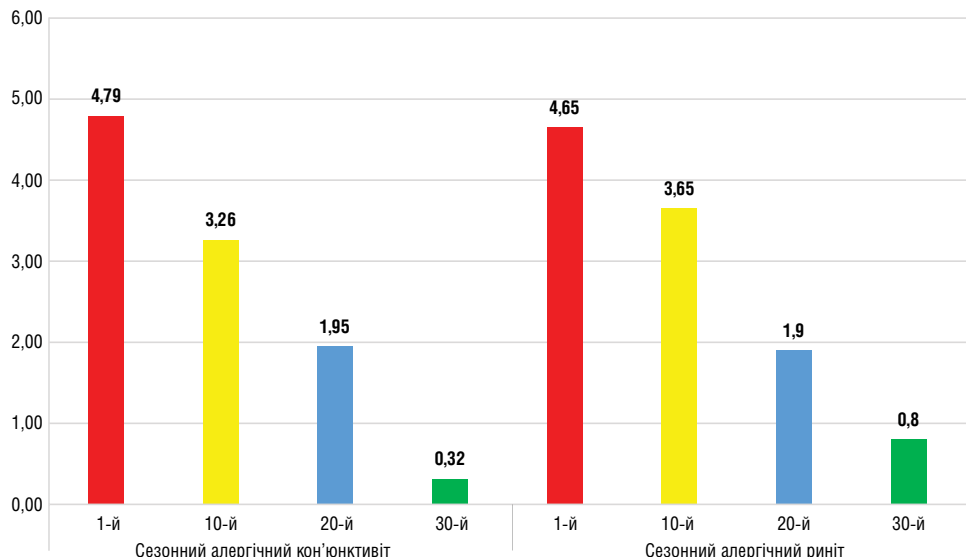


Рис. 7. Аналіз динаміки симптомів АРК і оцінки якості життя в балах за ВАШ

Таблиця 7. Динаміка сумарного бала назальних симптомів (TNSS)

День дослідження	Середнє значення TNSS	Рівень значимості в порівнянні з 1 днем (p)	Рівень значимості в порівнянні з 10 днем (p)	Рівень значимості в порівнянні з 20 днем (p)
День 1	6,60±0,29			
День 10	4,40±0,28	p<0,001		
День 20	2,75±0,16	p<0,001	p<0,001	
День 30	1,05±0,17	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Таблиця 8. Динаміка оцінки якості життя, пов'язаної з проявами САР та САК, за ВАШ

День дослідження	Вираженість симптомів, бали	Рівень значимості в порівнянні з 1 днем (p)
<b>Сезонний алергічний кон'юнктивіт</b>		
День 1	4,79±0,09	
День 10	3,26±0,16	p<0,001
День 20	1,95±0,17	p<0,001
День 30	0,32±0,11	p<0,001
<b>Сезонний алергічний риніт</b>		
День 1	4,65±0,11	
День 10	3,65±0,17	p<0,001
День 20	1,90±0,20	p<0,001
День 30	0,80±0,14	p<0,001

Фрі, відзначаючи суб'єктивний комфорт та відсутність очних проявів алергії.

Наведені результати дозволяють обґрунтовано стверджувати, що ефективний контроль очних симптомів АРК досягається, насамперед, за рахунок місцевого впливу на кон'юнктиву, тоді як системна антигістамінна терапія забезпечує переважно регрес назальних проявів. Комплексний підхід з поєднанням левоцетиризину для лікування назальних симптомів та офтальмологічного спрею Алергікс Фрі для корекції очних проявів є патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним.

## Висновки

Патогенетично обґрунтована терапія сезонного алергічного ринокон'юнктивіту продемонструвала високу ефективність та передбачала диференційний вплив на основні клінічні прояви захворювання: контроль ринальних симптомів здійснювався із застосуванням антигістамінного препарату левоцетиризину, корекція очних проявів забезпечувалася шляхом використання офтальмологічного спрею Алергікс Фрі.

Порівняльний аналіз показників очних і назальних симптомів засвідчив більш швидкий та виражений регрес офтальмологічних проявів, порівняно з назальними, що обґрунтовує доцільність місцевого застосування офтальмологічного спрею як ключового компонента контролю очних симптомів АРК.

Дослідження засвідчило високу клінічну ефективність офтальмологічного спрею Алергікс Фрі у комплексному лікуванні пацієнтів з АРК, що проявлялося достовірним зменшенням основних очних симптомів уже на 10-й день терапії з подальшим стійким позитивним ефектом до завершення курсу лікування.

Динаміка сумарного бала очних симптомів (TOSS) характеризувалася статистично значущим зниженням протягом усього періоду спостереження і на 30-й день лікування показники зменшувалися більш ніж на 90 % відносно вихідних даних, що свідчить про виражений ефект місцевої офтальмологічної терапії.

Покращення показників якості життя пацієнтів за візуально-аналоговою шкалою відбувалося швидше щодо очних симптомів, ніж щодо назальних, що має важливе клінічне значення при веденні пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом.

Офтальмологічний спрей **Алергікс Фрі** продемонстрував сприятливий профіль безпеки та хорошу переносимість, відсутність побічних реакцій і позитивну суб'єктивну оцінку пацієнтів, що дозволяє рекомендувати його як ефективний і безпечний засіб у складі комплексної терапії алергічного ринокон'юнктивіту.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

## Summary

### Effectiveness of Allergixs Free eye spray in the complex treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis

I. V. Gogunskaya, T. V. Smagina, V. V. Nesterchuk

State institution O. S. Kolomyichenko Institute of otolaryngology of National academy of medical sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Seasonal allergic rhinoconjunctivitis is a common IgE-mediated disease that significantly reduces the quality of life of patients during the pollen season. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of Allergix Free ophthalmic spray as part of the complex therapy of this disease.

20 patients aged 18 years and older with confirmed sensitization to grass and/or weed pollen and mild disease (VAS  $\leq 5$  points) were included in the open prospective study. All patients received a second-generation antihistamine (levocetirizine 5 mg/day) and additionally used Allergix Free spray 4 times a day for 30 days. The dynamics of symptoms was assessed using the TOSS, VAS scales.

The results obtained indicate that the inclusion of Allergix Free spray in the complex treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis provides a rapid and pronounced reduction in eye symptoms, improves the quality of life of patients and is characterized by a good safety profile.

**Key words:** seasonal allergic rhinoconjunctivitis, allergic conjunctivitis, eye spray, Allergix Free, antihistamines, levocetirizine, visual analog scale, complex therapy, efficacy, safety

Стаття надійшла в редакцію: 27.02.2026  
Стаття пройшла рецензування: 04.03.2026  
Стаття прийнята до друку: 11.03.2026

Received: 27.02.2026  
Reviewed: 04.03.2026  
Published: 11.03.2026

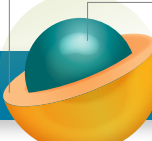
# Алергікс Фрі

- Ліпосомальний протиалергічний спрей для очей
- Нова концепція терапії алергічних кон'юнктивітів та ринокон'юнктивітів

Microencapsulation  
Perilla



МЕДИЧНИЙ  
ВИРІБ



# МІС <sup>МЛ</sup>ТЕЦТВО ЛІКУВАННЯ™

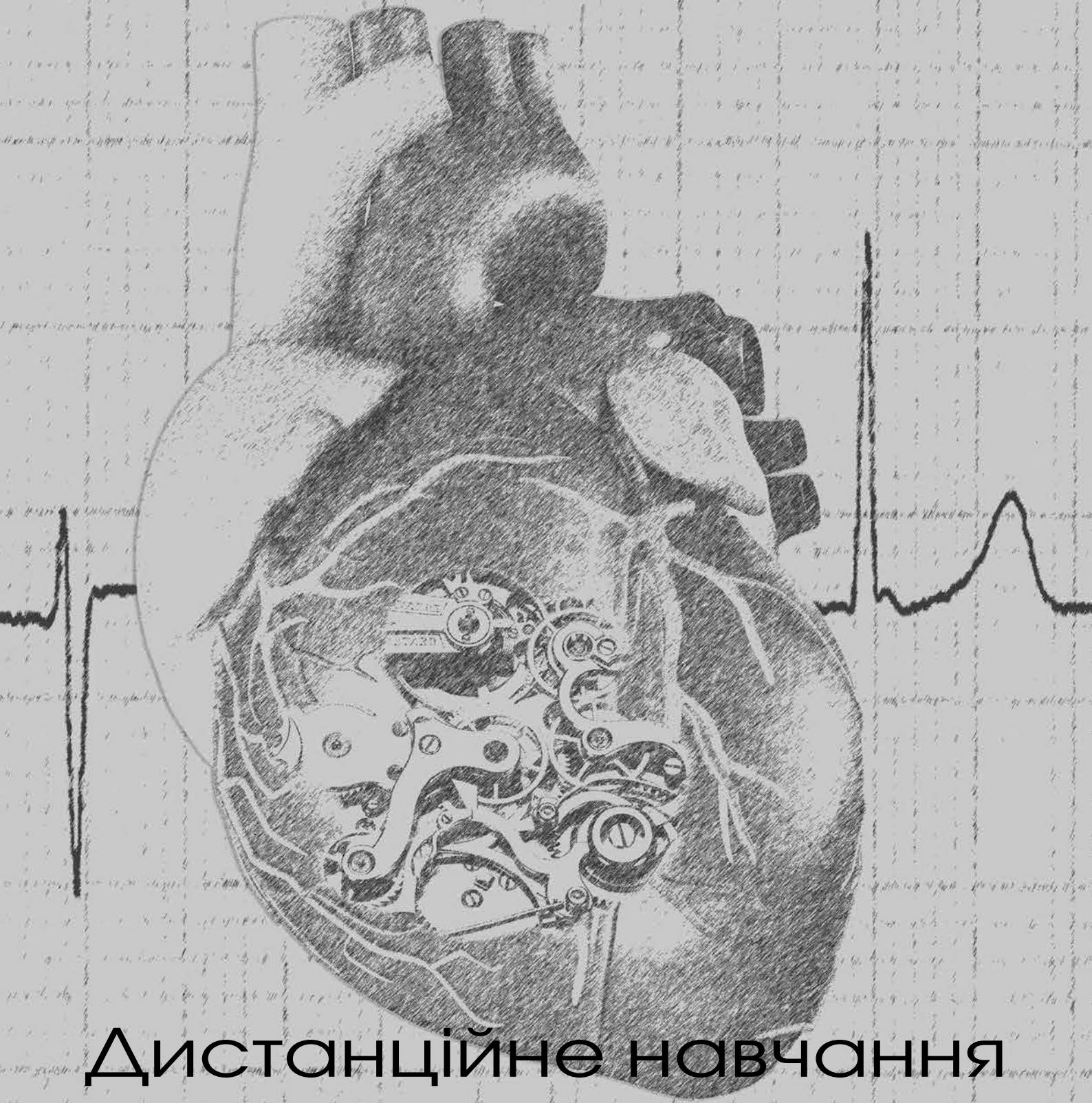
Скануй – оформити безкоштовну  
онлайн-підписку



- Більше ніж медичний журнал
- Майстер-класи для лікарів  
з балами БПР

 <http://www.facebook.com/ML.Medix>

 [info@health-medix.com](mailto:info@health-medix.com)



# ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 1/2026

УДК 616.12-008: 618.2-055

А. В. ЖАДАН, О. В. РАДЧЕНКО, О. Г. ПОЧЕПЦОВА

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

## Серцево-судинні препарати при вагітності

### Резюме

Під час вагітності слід обережно вибирати препарати для лікування жінок із серцево-судинною патологією, оскільки вони можуть бути токсичними для організму та мати тератогенні ефекти. У статті розглянуто дані щодо ризиків та переваг використання серцево-судинних препаратів під час вагітності згідно з оновленою настановою щодо менеджменту вагітних жінок із серцево-судинними захворюваннями Європейського товариства кардіологів 2025 року та рекомендаціями з лікування АГ Європейського товариства кардіологів 2024 року.

**Ключові слова:** серцево-судинні препарати, вагітність

У світі 10% вагітностей супроводжуються артеріальною гіпертензією (АГ) та іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що потребує використання серцево-судинних препаратів як під час вагітності, так і після пологів. Більшість серцево-судинних препаратів, які приймають вагітні жінки, можуть проникати через плаценту і чинити на ембріон та плід фармакологічні та тератогенні ефекти. Ці ефекти залежать від фармакокінетичних властивостей препарату та фізіологічних змін, які відбуваються під час вагітності. Багато препаратів також проникають у грудне молоко, що може мати побічний вплив на немовля. У цій статті узагальнено дані щодо ризиків та переваг використання серцево-судинних препаратів під час вагітності згідно з оновленою настановою щодо менеджменту вагітних жінок із ССЗ Європейського товариства кардіологів 2025 року та рекомендаціями з лікування АГ Європейського товариства кардіологів 2024 року.

### Антикоагулянти

Застосування антикоагулянтів під час вагітності являє собою складний баланс ризиків та переваг, що залежить від конкретних показань та ускладнюється низькою якістю доказів.

Режими застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ):

- **Профілактична** доза НМГ стосується низьких фіксованих доз із коригуванням за умови екстремальних показників маси тіла;
- **Терапевтична** доза НМГ стосується високих доз, зазвичай призначених для лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) та профілактики тромбозу механічних клапанних протезів.

Вибір терапії має враховувати ризик материнського тромбозу, порівняно з фетопатією, а стратегії варіюватимуться від профілактичного дозування НМГ до правильного дозування антагоністів вітаміну К (АВК). Також необхідно враховувати регіональні відмінності, пов'язані з меншою доступністю моніторингу рівня антифактора Ха в країнах із низьким та середнім рівнями доходу.

У дослідженні ROPAC III було продемонстровано, що, незважаючи на ретельніший моніторинг та кращу доступність ресурсів, ризик тромбозу був вищим у країнах із високим рівнем доходу, зокрема через частіше використання режимів лікування низькомолекулярним гепарином у терапевтичних дозах. Геморагічні ускладнення у матері

можуть виникати при всіх режимах лікування. У таблиці 1 перелічені режими лікування та захворювання, при яких показані антикоагулянти.

**Таблиця 1.** Призначення антикоагулянтів залежно від ризику тромбозу

Показання	Тип антикоагулянта	Дозування	Частота
<b>Низький ризик тромбозу</b>			
Профілактика ВТЕ / немає показань для пероральної антикоагуляції	НМГ	Профілактична доза	Один раз на день
Циркуляція Фонтена неускладнена	НМГ	Профілактична доза	Один раз на день
<b>Проміжний ризик тромбозу</b>			
ВТЕ (ТГВ/ТЕЛА) під час вагітності	НМГ	Терапевтична доза	Один раз на день або два рази на день
Перманентна / постійна фібриляція передсердь при підвищеному тромбоемболічному ризику	НМГ	Терапевтична доза	Один раз на день або два рази на день
Знижена функція шлуночків (ФВ <35%) та/або внутрішньо-серцевий тромб	НМГ	Терапевтична доза	Один раз на день або два рази на день
<b>Високий ризик тромбозу</b>			
<b>Механічні клапани серця</b>			
<b>1. Перший тримістр</b>			
Низька доза АВК для досягнення необхідного МНВ	Перший тримістр: АВК або НМГ	МНВ: щотижня до кожні 2 тижні НМГ: доза коригується до пікового рівня антифактора Ха	Два рази на день
Висока доза АВК для досягнення необхідного МНВ	Перехід на НМГ	Доза коригується до пікового рівня антифактора Ха (щотижня до досягнення порогового значення, потім кожні 2–4 тижні)	Два рази на день
<b>2. З 13-го тижня:</b>			
А) Продовжити/перейти на АВК з щотижневим або двотижневим контролем МНВ			
В) Продовжити прийом НМГ з корекцією дози, як зазначено вище			

## Антагоністи вітаміну К

Антагоністи вітаміну К проникають через плаценту та пов'язані з ризиком ембріопатії та фетопатії, навіть у низьких дозах. Тому більшість вагітних жінок мають бути переведені на низькомолекулярний гепарин (НМГ), за винятком жінок із фібриляцією передсердь (ФП) та помірним або тяжким стенозом мітрального клапана або наявністю механічного протеза клапана, враховуючи нижчий ризик тромбозу при застосуванні АВК, порівняно з НМГ.

Жінки, які тривало отримують АВК і планують вагітність, потребують консультування щодо уникнення потенційних тератогенних ефектів. Якщо потрібен перехід на НМГ, це слід зробити якомога швидше після зачаття.

Ризик ембріопатії, викликаної антагоністами вітаміну К, найвищий у першому триместрі (0,6–12 % ембріопатії) та значно нижчий (але зберігається) на пізніх стадіях вагітності (0,7–2 % ризику фетопатії, такі як, аномалії центральної нервової системи, внутрішньочерепний крововилив).

Ризик ембріопатії в першому триместрі залежить також від дози АВК.

Згідно з двома систематичними оглядами, ризик становив 0,45–0,9 % при вагітностях з низькими дозами варфарину. Це дорівнює дозам  $\leq 5$  мг варфарину,  $\leq 2$  мг/день аценокумаролу,  $\leq 3$  мг/день фенпрокумону, якщо цих доз достатньо для підтримання відповідного МНВ згідно з чинними рекомендаціями.

Такий підхід можна розглядати як розумний баланс між ризиками для матері з механічним клапаном серця та плода.

Через неповний розвиток метаболізму в печінці, нормалізація МНВ у плода та новонародженого триває довше, ніж у матері, тому прийом антагоністів вітаміну К (АВК) слід припинити за 2 тижні до пологів.

Якщо показанням до антикоагуляції є не наявність механічного протеза, а наприклад, ВТЕ, пов'язана з вагітністю, призначення АВК не рекомендовано. У разі попередньої терапії АВК або прямими пероральними антикоагулянтами (ПОАК) через попередню ВТЕ, АВК та ПОАК слід замінити на низькомолекулярний гепарин (НМГ), коли вагітність планується або при її встановленні.

Антагоністи вітаміну К безпечні під час лактації та рекомендуються всім жінкам з механічним протезом клапана, оскільки мають кращі антикоагулянтні властивості для запобігання тромбозу клапана.

*В українській версії інструкції до варфарину зазначається, що варфарин протипоказаний при вагітності, хоча це не відповідає сучасним рекомендаціям Європейського товариства кардіологів.*

## Низькомолекулярні гепарини

Немає повідомлень про випадки ембріопатії або фетопатії при застосуванні НМГ навіть у терапевтичних дозах, але тромбоемболічні ускладнення у жінок із механічним протезом клапана частіші, ніж при терапії АВК (8,7 %, 5,8 % та 2,7 % для НМГ, нефракціонованого гепарину та АВК відповідно).

НМГ рідше індукують гепарин-індуковану тромбоцитопенію, порівняно з нефракціонованим гепарином, хоча це не вивчалось під час вагітності.

Дані щодо оптимального дозування та частоти введення під час вагітності є недостатніми та здебільшого обмежуються випадками венозної тромбоемболії (ВТЕ) і наявності механічного протеза клапана.

*Дозування низькомолекулярного гепарину.* У жінок з механічним протезом клапана пропонуються дещо вищі початкові дози, щоб забезпечити якнайшвидше досягнення цільового діапазону (табл. 2).

У жінок із гострою венозною тромбоемболією (ВТЕ), які потребують терапевтичної дози НМГ, рутинний моніторинг антифактора Ха не впливає на клінічні результати, незважаючи на коливання його рівнів під час вагітності, і його слід оцінювати лише у жінок із нирковою недостатністю або ожирінням, у яких коригування за масою тіла може призвести до передозування. Пацієнтки з недостатньою вагою демонструють низьку поширеність допологової або післяпологової ВТЕ і не потребують специфічних рекомендацій.

У жінок з механічним протезом клапана, які приймають НМГ у терапевтичній дозі, важливим є моніторинг рівня антифактора Ха принаймні щотижня, доки не буде досягнуто цільового рівня; регулярний моніторинг після цього має проводитись кожні 2–4 тижні (залежно від стабільності цього показника).

У вагітних жінок з підтвердженою гострою ВТЕ не було продемонстровано чіткої переваги введення низькомолекулярного гепарину (НМГ) двічі на день, порівняно з введенням один раз на день. Тому можливим є використання НМГ в обох режимах у терапевтичних дозах. Докази щодо використання ін'єкцій НМГ частіше, ніж двічі на день, відсутні.

## Нефракціонований гепарин

Внутрішньовенне введення нефракціонованого гепарину (НФГ) пов'язане з вищим ризиком тромбоцитопенії та остеопорозу, порівняно з НМГ. Ризик тромбозу клапана під час вагітності при підшкірному введенні нефракціонованого гепарину (НФГ) є неприйнятно високим, і його використання не рекомендується.

**Таблиця 2.** Схеми дозування низькомолекулярного гепарину

Доза	Еноксапарин	Дальтепарин	Тинзапарин	Цільове значення
Профілактична доза НМГ Вага 50–100 кг	4000 МО 1р на добу	5000 МО 1р на добу	4500 МО 1р на добу	-
Терапевтична доза НМГ (нема механічного протеза)	150 МО/кг 1 р на добу	200 МО/кг 1 р на добу	175 МО/кг 1 р на добу	-
Терапевтична доза НМГ (є механічний протез)	125 МО/кг 2 р на добу (початкова доза) далі 100 МО/кг 2 р на добу	125 МО/кг 2 р на добу (початкова доза) далі 100 МО/кг 2 р на добу	250 МО/кг (початкова доза) далі 175 МО/кг 1 р на добу	0,8–1,2 Од/мл антифактора Ха (4–6 год після введення)

Жінкам із механічним протезом клапана, яким прийом АВК не може бути продовжений, внутрішньовенне введення НФГ показано лише у випадку, коли моніторинг антифактора Ха неможливий протягом першого триместру та під час пологів. Дозування внутрішньовенного гепарину є складним, вимагає госпіталізації та кількох щоденних аналізів крові для досягнення аЧТЧ  $\geq 2$  від контрольних показників.

## Фондапаринукс

У жінок, які потребують профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ), гарні результати підшкірного введення фондапаринуксу були зареєстровані в обсерваційному дослідженні з 65 вагітностями та ретроспективному аналізі 84 жінок з однією або кількома попередніми вагітностями. Його застосування можна розглядати, якщо є алергія або побічна реакція на низькомолекулярний гепарин (НМГ). Профілактична доза фондапаринуксу складає 2,5 мг на день; терапевтична доза – до 10 мг на день.

## Прямі пероральні антикоагулянти (ПОАК)

Дані про результати застосування ПОАК під час вагітності є недостатніми та непослідовно відображені в базах даних фармаконагляду. Вплив ПОАК на плід є суперечливим. Дослідження на тваринах та *in vitro* показали, що дабігатран, ривароксабан та апіксабан проникають через плаценту. Повідомляється про різні побічні ефекти при призначенні ПОАК у вагітних гризунів та кроликів: материнські кровотечі або мальформації. Жінкам, які приймають ПОАК та планують вагітність, рекомендується консультування щодо складності переходу на інші схеми лікування (НМГ, АВК) та ризик рецидиву ВТЕ. Тому застосування ПОАК під час вагітності не рекомендоване. Їх слід призначати лише за відсутності будь-якого іншого варіанта після ретельного обговорення з мультидисциплінарною командою (III, C). Проте ПОАК можуть мати переваги над АВК завдяки швидкому припиненню дії у разі передчасних пологів та короткому періоду переривання лікування до пологів. Під час лактації слід надавати перевагу альтернативним препаратам через нестачу даних.

## Антитромбоцитарна терапія

Немає повідомлень про тератогенний ефект для доз аспірину до 300 мг на день. Клопідогрель вважається безпечним, якщо необхідна подвійна антитромбоцитарна терапія протягом найкоротшого можливого періоду. Тикагрелор **протипоказаний** через ембріотоксичність. Прасургрель можна розглядати під час вагітності в особливих групах, зокрема у жінок із повільним метаболізмом, в яких клопідогрель чинить обмежений ефект. Застосування інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa (ептифбатид та тирофбан) під час вагітності розглядається лише за крайньої необхідності.

## Діуретики та інгібітори НЗКТГ2

Діуретики можуть використовуватися під час вагітності для лікування системної гіпертензії, особливо в екстрених випадках

або при станах об'ємного перевантаження, пов'язаних із серцевою недостатністю. Слід ретельно стежити за зменшенням об'єму плазми або СО та показниками плацентарної перфузії.

Доклінічні дані щодо інгібіторів НЗКТГ2 показали, що вони проникають через плаценту, і вплив цих препаратів може спричинити пошкодження плода у гризунів, особливо протягом другого та третього триместрів. Прийом інгібіторів НЗКТГ2 **слід припинити** до вагітності та під час лактації.

## Легенева гіпертензія

Парентеральні аналоги простагландинів (в/в епопростенол, трепростиніл) можуть використовуватися у вагітних жінок зі значною дисфункцією правого шлуночка, враховуючи те, що вони можуть впливати на агрегацію тромбоцитів і сприяти кровотечі. Пероральні інгібітори фосфодіестерази 5 (наприклад, силденафлін, тадалафлін) також можуть використовуватися, враховуючи потенційні побічні ефекти передчасних пологів та народження дітей з малою масою тіла для гестаційного віку. Можливе використання комбінації силденафіну та інгалаційного ілопросту. Лікування блокаторами кальцієвих каналів (БКК) слід продовжувати вагітним із нормальною функцією ПШ і легеневою АГ. Антагоністи рецепторів ендотеліну (бозентан, амбризентан, мацитентан) не варто приймати під час вагітності через їх тератогенний потенціал. Існує мало даних щодо безпеки бозентану та силденафілу при грудному годуванні, але описано випадки успішного застосування.

## Антиаритмічні засоби

Для жінок без структурних захворювань серця антиаритмічні препарати (такі як флекаїнід, соталол та ібутилід) можуть використовуватися для профілактики або припинення фібриляції передсердь (ФП) та тріпотіння передсердь (ТП). У вагітних жінок із ФП та супутньою застійною СН дигоксин може бути альтернативним варіантом для контролю частоти серцевих скорочень. Аміодарон може спричинити аномалії плода, брадикардію та дисфункцію щитоподібної залози. Його рутинне застосування протипоказане під час вагітності, але може використовуватися як одноразова доза в екстрених випадках, таких як шлуночкова тахікардія (ШТ). Немає обмежень щодо застосування аміодарону при зупинці серця.

## Бета-адреноблокатори

Застосування бета-блокаторів на ранніх термінах вагітності не пов'язане з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку.

Лабеталол і ліпофільні  $\beta$ -блокатори (метопролол, пропранолол, карведилол) мають переваги завдяки високому метаболізму першого проходження; селективні блокатори  $\beta_1$ -адренорецепторів (бісопролол, метопролол), знижують ризик гіпоглікемії та частоту затримки внутрішньоутробного розвитку. Надолол та піндолол також безпечні у разі аритмічних подій при кардіоміопатіях та каналопатіях. Атенолол викликає виразну затримку росту плода, брадикардію та гіпоглікемію і **не рекомендований** до застосування.

Пропранолол, метопролол (у поєднанні з гідралазином) та лабеталол мали найнижчий, а соталол – найвищий ризик неонатальної брадикардії під час лактації.

## Лікування АГ при преєклампсії та тяжкої гіпертензії під час вагітності

Преєклампсія – це гестаційна гіпертензія, що супроводжується нововиниклими: протеїнурією (>0,3 г/день або  $\geq 30$  мг/ммоль АСР), іншою дисфункцією материнських органів, включаючи гостре ураження нирок (сироватковий креатинін  $\geq 1$  мг/дл), дисфункцією печінки (підвищені трансамінази >40 МО/л з боєм у правому верхньому квадранті або епігастральній ділянці живота або без нього), неврологічними ускладненнями (судоми, змінені психічний стан, сліпота, інсульт, сильний головний біль та стійкі зорові скотоми), або гематологічними ускладненнями (кількість тромбоцитів <150 000/мкл, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, гемоліз), або матково-плацентарною дисфункцією (такою як затримка росту плода, аномальний доплерівський аналіз пуповинної артерії або мертвонародження).

Преєклампсія виліковується пологами. Більшість міжнародних товариств, включаючи ESC, рекомендують інтенсивний підхід до зниження артеріального тиску при преєклампсії. У жінок із преєклампсією та тяжкою гіпертензією рекомендовано негайне зниження (протягом 150–180 хв) систолічного артеріального тиску до <160 мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску до <105 мм рт. ст. за допомогою внутрішньовенного введення лабеталолу або нікардипіну (зі введенням сульфату магнію, якщо це доречно, та розглядом можливості пологів, якщо це доречно).

Сульфат магнію (4 г внутрішньовенно протягом 5 хв, потім 1 г/год внутрішньовенно; або 5 г внутрішньом'язово (в/м) у кожну сідницю, потім 5 г в/м кожні 4 год) рекомендується для лікування еклампсії, а також для жінок з преєклампсією, які мають тяжку гіпертензію та протеїнурію або гіпертензію та неврологічні симптоми чи ознаки.

При одночасному застосуванні магнію з ніфедипіном існує ризик гіпотензії. Якщо контроль артеріального тиску не досягнутий протягом 360 хв, незважаючи на прийом двох препаратів, рекомендується лікування у відділенні інтенсивної терапії. Оскільки об'єм плазми при преєклампсії знижується, слід уникати діуретичної терапії.

Тяжка гіпертензія під час вагітності (без преєклампсії) визначається як систолічний артеріальний тиск >160 мм рт. ст. та діастолічний артеріальний тиск >110 мм рт. ст. і пов'язана з несприятливими материнськими та перинатальними наслідками. Існують відмінності в швидкості контролю артеріального тиску між внутрішньовенним введенням лабеталолу та внутрішньовенним введенням гідралазину при тяжкій гіпертензії під час вагітності. Гідралазин може бути пов'язаний із більшою кількістю перинатальних побічних ефектів, ніж інші препарати. Ніфедипін забезпечує зниження артеріального тиску з меншою кількістю неонатальних ускладнень, ніж лабеталол.

## Блокатори кальцієвих каналів

Безпека та ефективність ніфедипіну як антигіпертензивного засобу під час вагітності значною мірою доведена у порівнянні з

іншими антигіпертензивними засобами. Мета-аналіз 22 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 2595 учасників показав, що ніфедипін був значно ефективнішим у зниженні високого АТ, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (лабеталол, гідралазин, метилдопа) у пацієнтів із гіпертензією. Результати щодо безпеки для плода, новонародженого та матері статистично не відрізнялися між ніфедипіном та препаратами порівняння, за винятком головного болю та почервоніння обличчя у матері.

Амлодипін продемонстрував безпечність та ефективність, подібні до ніфедипіну. Дослідження недигідропіридинового блокатора кальцію дилтіазему є недостатніми, а значний потенційний тератогенний ефект був продемонстрований на гризунах та кролях. Препарат проникає в молоко, досягаючи значних концентрацій у немовлят. Тому дилтіазем **не рекомендується** застосовувати під час вагітності та лактації.

Пероральний верапаміл вважається безпечним; тератогенності не спостерігалось. Препарат виводиться з молоком у низьких кількостях, <1 % від скоригованої на вагу матері дози.

## Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину (АПНІ) та інгібітори реніну можуть спричинити вади розвитку плода, зрідка – затримку внутрішньоутробного розвитку та смерть плода, і протипоказані під час вагітності. Про це слід нагадувати фертильним жінкам, особливо за відсутності ефективною контрацепції. Каптоприл, еналаприл та беназеприл безпечні під час лактації, в той час як БРА не рекомендуються, за винятком кандесартану. Антагоністи альдостерону (канренон та спіронолактон) можуть мати антиандрогенну дію та протипоказані під час вагітності.

Спіронолактон вважається безпечним під час лактації. Повідомлення про випадки застосування еплеренону у вагітних жінок із резистентною гіпертензією не виявили жодних побічних ефектів.

## Гіполіпідемічні засоби

Наявність гіперхолестеринемії у матері в першому триместрі або сімейної гіперхолестеринемії має несприятливі наслідки як для плода, так і для матері. Під час вагітності рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) підвищується приблизно на 30–50 %, холестерину ліпопротеїнів високої щільності – на 20–40 %, а тригліцеридів – на 50–100 %, тому посилання на референтний діапазон як для рутинного тестування має обмежене клінічне використання.

Через обмежені дані щодо безпеки раніше ліпідознижувальну терапію під час вагітності зазвичай припиняли. Статини, які під час вагітності були протипоказані з 1987 року, на сьогодні залишаються протипоказаними лише під час лактації. У липні 2021 року Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) заявило, що при застосуванні статинів для

Таблиця 3. Рекомендовані та не рекомендовані для застосування препарати під час вагітності та лактації

Вагітність	Лактація
Хвороби аорти	
++ Бета-блокатори, целіпролол × іАПФ, сартани, атенолол	++ Бета-блокатори, целіпролол × Сартани,
Аритмії	
++ Аденозин, метопролол, надолол, пропранолол, дигоксин, флекаїнід +- Соталол, пропafenон, дофетилід × Амiodарон, дизопірамід, дронедазон, атенолол	++ Аденозин, метопролол, надолол, пропранолол, дигоксин, флекаїнід +- Соталол, пропafenон, дофетилід, хінідин × Амiodарон, дизопірамід, дронедазон
Кардіоміопатії	
++ Метопролол, надолол, пропранолол, флекаїнід +- Соталол, × іАПФ, сартани, АРНІ, дизопірамід, інгібітори реніну, МРА, НЗКТГ-2, мавакамтен, атенолол	++ Метопролол, надолол, пропранолол, флекаїнід, спіронолактон +- Соталол, кандесартан × Сартани, дизопірамід, інгібітори реніну, НЗКТГ-2, мавакамтен
Каналопатії	
++ Хінідин, надолол, пропранолол, флекаїнід +- Мексилетин	++ Хінідин, пропранолол, флекаїнід +- Надолол, мексилетин
ІХС	
++ Метопролол, карведилол, лабеталол, фуросемід, верапаміл, низькі дози АСК +- Клопідогрель, бисопролол, статини × Атенолол, дилтіазем, ранолазин, РССК-9, езетиміб	++ Метопролол, карведилол, лабеталол, фуросемід, верапаміл, низькі дози АСК +- Бисопролол, РССК-9 × Статини дилтіазем, ранолазин, езетиміб
СН	
++ Метопролол, пропранолол, карведилол, лабеталол, фуросемід +- Бисопролол, гідралазин, ізосорбід динітрат, гліцерин тринітрат × іАПФ, сартани, АРНІ, МРА, НЗКТГ-2, івабрадин, аліскірен, атенолол	++ Метопролол, пропранолол, карведилол, лабеталол, фуросемід, іАПФ, спіронолактон +- Бисопролол, кандесартан × Івабрадин, аліскірен, сартани, АРНІ, НЗКТГ-2,
Трансплантація серця (імуносупресанти)	
++ Азатиоприн, кортикостероїди, циклоспорин, такролімус +- Сіролімус × Мікофенолат (6 тижнів до вагітності та перший триместр), еверолімус	++ Азатиоприн, кортикостероїди, циклоспорин +- Сіролімус, такролімус × Мікофенолат, еверолімус
Артеріальна гіпертензія	
++ Метилдопа, ніфедипін, пропранолол, метопролол, амлодипін +- Гідралазин, гідрохлортіазид, індапамід × іАПФ, сартани, аліскірен, атенолол	++ Амлодипін, лабеталол, іАПФ +- Гідралазин, гідрохлортіазид, індапамід, метилдопа, кандесартан × Сартани, аліскірен, клонідин
Легенева артеріальна гіпертензія	
++ Ілопрост, силденафіл × Бозентан, амбрізентан, ріоцигуат, селексипаг, веріцигуат	++ Ілопрост, силденафіл +- Бозентан, ріоцигуат × Амбрізентан, селексипаг
Тромботичні розлади	
++ НМГ, НФГ, низькі дози АСК +- АВК, клопідогрель, фондапаринукс, альтеплаза × ПОАК, тикагрелор	++ НМГ, НФГ, низькі дози АСК, АВК +- Клопідогрель, ептіфібатид, дабігатран, ривароксабан × Апіксабан, едоксабан, тикагрелор
Клапанні вади серця	
++ Бета-блокатори, діуретики, НМГ, НФГ (пологи) +-АВК (за наявності механічного протеза клапана)	++ Бета-блокатори, діуретики, НМГ, АВК

## Примітки:

++ Препарат першої лінії / найбезпечніший під час вагітності, лактації та годування грудьми;

+- препарат другої лінії під час вагітності, лактації та годування грудьми;

× є докази токсичності для плода чи немовляти або дані щодо безпеки відсутні.

висновку про підвищення ризику викидня доказів недостатньо, і вимагало усунення протипоказання. Тому продовження прийому статинів може розглядатися під час вагітності у жінок із сімейною гіперхолестеринемією або встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням. Крім того, випадкова вагітність під час терапії статинами не вимагає переривання, але має спонукати до ретельного спостереження. Наразі застосування статинів протипоказане лише під час лактації.

Як і в ситуації з варфарином, в українській версії інструкції до розувастатину, аторвастатину та ін. зазначається, що «в період вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, не застосовуючи надійних методів контрацепції» ці препарати протипоказані, хоча це не відповідає сучасним уявленням.

Секвестранти, що зв'язують жовчні кислоти, та аферез ЛПНЩ можуть розглядатися у жінок із сімейною гіперхолестеринемією. Інгібітори РССК9 та езетиміб **не рекомендуються** під час вагітності

через відсутність клінічних даних. Бемпедоева кислота має **суворе протипоказання**, тому жінкам рекомендується контрацепція під час її застосування.

## Імуносупресанти

Питання безпеки для матері та плода на тлі імуносупресивної терапії потребує значної уваги, особливо для жінок із трансплантацією серця. Ліки можуть потрапляти у грудне молоко та спричиняти побічні ефекти в новонароджених. Інгібітори кальциневрину (циклоспорин, такролімус), інгібітори мішені рапаміцину в ссавців (еверолімус, сиролімус) та азатиоприн є препаратами вибору під час вагітності й лактації, які не слід відмінити. Похідні мікофенолату збільшують ймовірність викидня та вад розвитку плода, особливо в першому триместрі, тому їх прийом слід припинити щонайменше за шість тижнів до зачаття.

## Нейроактивні препарати

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, включаючи сертралін, можна безпечно приймати під час вагітності та лактації. Зуранолон, синтетична форма нейростероїду

алопрегнанолону, нещодавно був схвалений для лікування післяпологової депресії. Інформація щодо його безпеки у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями відсутня. Зуранолон виводиться з молоком, і лактації слід уникати за відсутності даних щодо безпеки.

## Акушерські препарати у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

Препарати для стимуляції овуляції, включаючи фолікулоstimулювальний гормон та лютеїнізуючий гормон або їх комбінації, пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу глибоких вен (ТГВ) та ТЕЛА через різке підвищення рівня естрогену.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy / Julie De Backer, Kristina H. Haugaa [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – P. 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf193>
2. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / John William McEvoy, Cian P. McCarthy [et al.] // European Heart Journal. – 2024. – P. 1–107 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178de>

## Summary

### Cardiovascular drugs during pregnancy

A. V. Zhadan, O. V. Radchenko, O. G. Pocheptsova

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

During pregnancy, caution should be exercised when choosing drugs for the treatment of women with cardiovascular pathology, as they can be toxic to the body and have teratogenic effects. The article discusses the risks and benefits of using cardiovascular drugs during the disease according to the updated guidelines for the management of pregnant women with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology 2025 and the recommendations for the treatment of hypertension of the European Society of Cardiology 2024.

**Key words:** cardiovascular drugs, pregnancy

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 1/2026

**Фах:** кардіологія

**Модератор:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

## Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

### 3. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

### 4. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

### 5. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

### 6. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

7. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

### Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

### Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

## Тестові питання для самоконтролю

**1. До низького ризику тромбозів відносять:**

- а) профілактика ВТЕ;
- б) ВТЕ (ТГВ/ТЕЛА) під час вагітності;
- в) наявність механічного клапанного протеза.

**2. До середнього ризику тромбозів відносять:**

- а) профілактика ВТЕ;
- б) ВТЕ (ТГВ/ТЕЛА) під час вагітності;
- в) наявність механічного клапанного протеза.

**3. До високого ризику тромбозів відносять:**

- а) профілактика ВТЕ;
- б) ВТЕ (ТГВ/ТЕЛА) під час вагітності;
- в) наявність механічного клапанного протеза.

**4. Низький ризик ембріопатії спостерігається при дозі варфарину?**

- а) менше 5 мг;
- б) 5–10 мг;
- в) більше 5 мг.

**5. Яка група антикоагулянтів має кращі властивості для запобігання тромбозу механічного клапана:**

- а) НМГ;
- б) ПОАК;
- в) АВК.

**6. Профілактична доза еноксапарину складає:**

- а) 4000 МО 1 раз на добу;
- б) 5000 МО 1 раз на добу;
- в) 4000 МО 2 рази на добу.

**7. Профілактична доза фондапаринуксу складає:**

- а) 1,5 мг на день;

б) 10 мг на день;

в) 2,5 мг на день.

**8. Тикагрелор при вагітності:**

- а) може застосовуватись у звичайних дозах;
- б) протипоказаний через ембріотоксичність;
- в) рекомендований всім пацієнтам із гострим коронарним синдромом.

**9. Флекаїд, соталол та ібутилід при вагітності:**

- а) можуть використовуватись для профілактики або припинення фібриляції передсердь;
- б) використовуються для лікування порушень провідності;
- в) протипоказані.

**10. Атенолол при вагітності:**

- а) безпечний у разі аритмічних подій при кардіоміопатіях та каналопатіях;
- б) викликає виразну затримку росту плода, не рекомендований до застосування;
- в) використовується для лікування гіпертензивного кризу.

**11. Амлодипін при лікуванні АГ у вагітних:**

- а) продемонстрував безпеку та ефективність;
- б) протипоказаний;
- в) має бути замінений на інгібітори АПФ.

**12. Статини під час вагітності:**

- а) раніше були протипоказані, зараз протипоказані лише під час лактації;
- б) протипоказані;
- в) можуть використовуватись без будь-яких обмежень.



Офіційні сторінки,  
новини, коментарі

## Від початку березня здійснюватиметься реалізація ліків на автозаправних станціях та обмежуватиметься асортимент аптек, розміщених у лікарнях

З березня набувають чинності постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) від 26.12.2025 р. № 1802 та № 1803, якими вносяться зміни до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (окрім активних фармацевтичних інгредієнтів) (далі – Ліцензійні умови), що затверджені постановою КМУ від 30.11.2016 р. № 929.

### Асортимент аптек

Постанова № 1802 зобов'язує аптечні заклади, розміщені в приміщеннях лікувально-профілактичних закладів державної та/або комунальної форми власності, здійснювати реалізацію лише:

- препаратів за трьома найнижчими цінами за одиницю лікарського засобу серед усіх наявних у Національному каталозі цін (далі – Нацкаталог) із аналогічними складом, дозуванням та формою випуску;
- лікарських засобів, що закуповуються і реалізуються в межах договорів керованого доступу;
- ліків, які відпускають за програмою «Доступні ліки»;
- радіофармацевтичних препаратів;
- наркотичних, психотропних лікарських засобів (окрім ліків, які містять малу кількість наркотичного засобу та/або психотропної речовини, що не перевищує встановлену законодавством гранично допустиму норму), медичні гази, а також лікарські засоби (окрім комбінованих), що містять прекурсори;
- екстемпоральні лікарські засоби;
- товари, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи згідно із переліком, визначеним Міністерством охорони здоров'я України.

Зауважимо, в січні Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками проводила онлайн-зустріч із бізнес-спільнотою стосовно обговорення положень постанови № 1802. Під час зустрічі у відомстві наголосили, що розрахунок 3 лікарських засобів із найнижчими цінами здійснюється на одиницю лікарського засобу (таблетку, ампулу, флакон).

Проти запровадження цих обмежень уже, зокрема, виступили Громадська спілка «Аптечна професійна асоціація України» (ГС «АПАУ»), Асоціація виробників інноваційних ліків (Association of Pharmaceutical Research & Development – APRaD), Асоціація представників міжнародних фармацевтичних виробників України (AIPM Ukraine), Європейська Бізнес Асоціація (European Business Association), оскільки вони вважають, що це як обмежує доступ пацієнта до ліків, так і порушує конкурентне законодавство. Окрім того, ще перед ухваленням постанови № 1802 Антимонопольний комітет України виступав проти таких змін.

### Вимоги до площі аптек

Постановою № 1802 теж вносяться зміни до Ліцензійних умов, якими спрощено вимоги до площі аптек. Серед іншого, допуска-

ється загальна мінімальна площа аптек, розташованих у лікувально-профілактичних закладах у:

- містах і селищах не менше ніж 30 м<sup>2</sup>, а площа торговельного залу не менше, ніж 11 м<sup>2</sup>;
- селі не менше, ніж 18 м<sup>2</sup> із виділенням зони торговельного залу не менше, ніж 6 м<sup>2</sup>, та зони для зберігання лікарських засобів і службово-побутової зони.

Окрім цього, змінами передбачено, що площа аптечних пунктів не може бути меншою, ніж 10 м<sup>2</sup>.

### Реалізація ліків на автозаправних станціях

Постанова № 1803 також доповнює Ліцензійні умови новим положенням, яким дозволятиметься роздрібна торгівля безрецептурними лікарськими засобами у приміщеннях автозаправних станцій (АЗС) без необхідності утворення аптеки чи її структурного підрозділу. Торгівля такими ліками здійснюватиметься безпосередньо працівниками АЗС або через вендингові автомати.

Для реалізації препаратів на АЗС потрібно буде:

- отримати відповідну ліцензію. Для цього заявникам слід подати відомості про наявність матеріально-технічної бази та кваліфікованого персоналу за формою згідно з додатком 25 Ліцензійних умов;
- дотримуватися умов зберігання лікарських засобів, визначених виробником, у спеціальній зоні окремо від інших товарів, що реалізуються на АЗС;
- забезпечувати процес отримання ліків, проводити вхідний контроль та завантаження препаратів до автоматів уповноваженою особою.

До уповноважених осіб, які здійснюватимуть вхідний контроль якості лікарських засобів на АЗС, постановою № 1803 висуваються певні кваліфікаційні вимоги. Такі особи повинні мати диплом не нижче молодшого бакалавра за спеціальністю «Фармація, промислова фармація» без вимог до стажу роботи за цією спеціальністю, на яку суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо забезпечення функціонування системи якості ліків у межах однієї області.

Проти запровадження цих нововведень теж виступили ГС «АПАУ», Громадська організація «Всеукраїнська фармацевтична палата» (ГО «ВФП»).

Підготовлено ТОВ Медікс Груп

## «Україна може втратити до 75 % ринку клінічних випробувань», – застерігає Європейська Бізнес Асоціація

**Європейська Бізнес Асоціація звертає увагу, що бізнес-спільнота підтримує ідею розвитку університетських клінік та посилення академічної складової у сфері випробувань, зокрема академічних. Водночас запропоновані зміни до Порядку проведення клінічних випробувань викликають занепокоєння через потенційні ризики для стабільності ринку, інвестиційної привабливості країни та виконання міжнародних зобов'язань України.**

Пропозиція дозволити проведення клінічних випробувань виключно в університетських клініках і клінічних базах закладів вищої освіти у сфері охорони здоров'я може суттєво звужити ринок. Так, за оцінками компанії – членів профільного підкомітету Європейської Бізнес Асоціації, кількість клінічних випробувань може скоротитися майже до 75 %. Для порівняння, у більшості країн академічні клініки становлять орієнтовно 35 % від загальної кількості дослідницьких центрів. Основна частина клінічних випробувань проводиться у медичних закладах різних форм власності, які відповідають стандартам належної клінічної практики (ICH GCP). Україна в межах Угоди про асоціацію із Європейським Союзом взяла зобов'язання гармонізувати регулювання фармацевтичного сектору, в тому числі правила проведення клінічних випробувань, із європейськими нормами. Новий Закон України «Про лікарські засоби», який має набути чинності з 1 січня 2027 р., встановлює регулювання клінічних випробувань відповідно до принципів Регламенту ЄС № 536/2014.

Тому наразі запропоновані зміни суперечать європейському підходу, оскільки цей Регламент не обмежує типи закладів, які можуть проводити клінічні випробування, і базується на принципі рівного доступу всіх медичних установ, що дотримуються стандартів GCP. Запровадження селективних організаційних вимог в Україні відходитиме від європейської моделі та ускладнюватиме інтеграцію в єдиний ринок клінічних випробувань ЄС.

За обережними прогнозами експертів Асоціації, можливі втрати для ринку клінічних випробувань становитимуть близько

100–150 млн доларів США щороку. Це, своєю чергою, означає недоотримання щонайменше 13–20 млн доларів податкових надходжень (близько 500–800 млн грн), а також призведе до скорочення робочих місць, зменшення супутніх інвестицій та скорочення доходів місцевих бюджетів.

Варто враховувати й соціальний аспект. Клінічні випробування – це не лише джерело інвестицій, а й можливість для пацієнтів отримати доступ до інноваційних методів лікування. Для людей із тяжкими, зокрема онкологічними чи аутоімунними захворюваннями, участь у випробуваннях часто є єдиним шансом на сучасну терапію, яка зазвичай недоступна в межах державного фінансування. Зменшення кількості дослідницьких центрів неминуче обмежить доступ до лікування тяжко хворих.

Асоціація переконана, що розвиток університетських клінік можливий без звуження ринку та без відступу від міжнародних стандартів GCP. Збереження конкурентоспроможності України на глобальному ринку клінічних випробувань потребує регуляторних рішень, які зміцнюватимуть позиції держави, а не створюватимуть додаткові бар'єри.

Це питання потребує глибокого аналізу економічних наслідків, оцінки впливу на пацієнтів та відкритого обговорення з експертною спільнотою для формування збалансованої моделі, яка відповідатиме міжнародній практиці та підтримає євроінтеграційний курс держави.

*Підготовлено ТОВ Медікс Груп*

## Очільник МОЗ України зустрівся із представниками Американської торговельної палати, щоб обговорити питання регулювання українського фармацевтичного сектору

**Міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко обговорив із представниками Американської торговельної палати в Україні питання реалізації урядових рішень у сфері регулювання фармацевтичного сектору, нові регуляції ціноутворення на лікарські засоби, а також подальші кроки з імплементації законодавчих змін, передбачених новим Законом України «Про лікарські засоби», який набуде чинності у 2027 р.**

«Системний діалог із учасниками фармацевтичного ринку є для нас принципово важливим. Торік ми запровадили нові регуляції, кінцева мета яких – стабілізація цін на ліки та зниження середнього чека на лікарські засоби для українців. Це питання особливо чутливе в умовах війни. Водночас ми продовжуємо роботу над стратегічними напрямками, визначеними новим Законом «Про лікарські засоби», який набуде чинності з початку наступного року», – зазначив Віктор Ляшко.

У минулому році в Україні запроваджено процедури реферування та декларування цін на лікарські засоби в Національному каталозі цін. Виробники та імпортери зобов'язані декларувати граничні оптово-відпускні ціни на ліки, а Національний каталог цін став основним джерелом інформації щодо ціноутворення. Це дозволяє уникнути необґрунтованого завищення цін і забезпечує прозорість при формуванні кінцевої ціни для споживача.

Окрему увагу учасники зустрічі приділили врегулюванню маркетингових послуг у сфері обігу лікарських засобів. Новий порядок, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 26.12.2025 р. № 1759 «Деякі питання надання маркетингових та інших послуг, пов'язаних з реалізацією лікарських засобів кінцевому споживачу, та застосування інструментів фактичного зменшення закупівельних цін після переходу права власності на товари», створює рівні умови конкуренції для виробників і дозволяє прозоро просувати препарати. Водночас Національний каталог цін унеможливує використання маркетингу як інструменту прихованого підвищення вартості ліків – задекларовані ціни є фіксованими, а просування виконує інформаційну функцію.

Також обговорили зміни щодо реалізації лікарських засобів аптечними закладами, розміщеними при медичних закладах. Від 3 березня 2026 р. в таких аптеках дозволитиметься реалізація виключно препаратів за трьома найнижчими цінами за одиницю лікарського засобу серед усіх наявних у Національному каталозі цін з однаковим складом, дозуванням діючих речовин та формою випуску.

Водночас у таких аптеках дозволяється реалізація препаратів, на які не поширюється вимога щодо декларування цін у Національному каталозі, зокрема препаратів за програмою реімбурсації, екстемпоральних і радіофармацевтичних лікарських засобів, наркотичних і психотропних препаратів (за винятком засобів із незначним вмістом відповідних речовин у межах, визначених законодавством), а також лікарських засобів, що містять прекурсори.

«Ми проаналізували роботу аптек у закладах охорони здоров'я і бачимо чітку тенденцію: заміна лікарського засобу на дешевший аналог у таких аптеках у середньому знижує чек пацієнта на близько 30%. Жодна інша регуляція не дає такого результату для людей. Саме тому ми вводим правило трьох найнижчих цін для аптек при медзакладах – як умовну «соціальну аптеку», де пацієнт гарантовано знайде доступніші ліки. При цьому інноваційні препарати або лікарські засоби, що не мають аналогів на ринку, і надалі зможуть продаватися. Також у цих аптеках можна буде погасити електронний рецепт за програмою «Доступні ліки». Наше завдання – щоб дешевші лікарські засоби реально були поруч із пацієнтом, а не лише формально існували на ринку», – наголосив міністр.

Крім того, учасники зустрічі обговорили створення Українського фармацевтичного агентства, яке має стати єдиним центральним органом державного контролю у сфері обігу лікарських засобів. Відповідний проект постанови Кабінету Міністрів України «Про утворення Українського фармацевтичного агентства» знаходиться на громадському обговоренні з 27 січня 2026 р.

Окремим питанням порядку денного стала робота над черговим розширенням 20.02.2024 р. № 279 Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, яке заплановане з квітня цього року.

*Підготовлено ТОВ Медікс Груп*

## МОЗ затвердило план поетапного впровадження змін в е-рецепті щодо трьох найнижчих цін із Нацкаталогу

**Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України наказом від 31 січня 2026 р. № 116 затвердило План заходів з організації виконання наказу відомства від 30 грудня 2025 р. № 1969 «Про внесення змін до Правил виписування рецептів на лікарські засоби».**

План передбачає поетапне впровадження змін в електронному (е-) рецепті. Зокрема, в інформаційній довідці до е-рецепта має відображатися інформація про три найбільш економічно вигідні (найнижчі) ціни на лікарські засоби, які є в Національному каталозі цін.

Згідно з планом заходів:

- з 15 лютого 2026 р. в інформаційній довідці відобразатимуться три найнижчі ціни для категорії лікарських засобів у формі твердих пероральних форм (таблетки, капсули), які містять одне міжнародне непатентоване найменування (МНН);
- з 15 квітня 2026 р. – відображення трьох найнижчих цін поширюватиметься на всі лікарські засоби, що містять у складі одного МНН;
- з 15 травня 2026 р. – відображення трьох найнижчих цін на лікарські засоби (всі форми комбінованих), що містять у складі два МНН;

- з 15 червня 2026 р. – відображення трьох найнижчих цін на лікарські засоби (всі форми комбінованих), що містять у складі три МНН;
- з 15 липня 2026 р. – відображення трьох найнижчих цін на лікарські засоби (всі форми комбінованих), що не мають МНН або які містять чотири або більше МНН;
- з 15 серпня 2026 р. – відображення 3 найнижчих цін на лікарські засоби, рецепт на які виписується за торговою назвою у випадках, передбачених законодавством.

Заходи з організації виконання наказу МОЗ № 1969 у визначені строки мають забезпечити Департамент цифрових трансформацій в охороні здоров'я МОЗ України, Фармацевтичне управління МОЗ України, Національна служба здоров'я України та ДП «Державний експертний центр МОЗ України».

*Підготовлено ТОВ Медікс Груп*

# Вимоги до статей

## Загальні положення

До друку приймаються завершені наукові статті за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які раніше не публікувалися і не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

**Мова робіт:** українська, російська, англійська.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

## Порядок до подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруковку) статті українською/російською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами, в двох примірниках;
- 2) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською/російською та англійською мовами);
- 3) оригінал експертного висновку про можливість відкритого опублікування статті;
- 4) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 5) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки. Підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 6) диск з такими файлами:
  - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруковці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
  - відомості про авторів;
  - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

## Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної колегії або незалежними експертами. Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи. Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування. Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень – стаття приймається для подальшої роботи. Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту, і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж 1 року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна колегія.

## Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

**Обсяг матеріалів** (оригінальні дослідження – 15–18 тис. знаків, оглядові дослідження – 20–25 тис. знаків).

**Текст має бути набраний** у текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Формат файлу – .DOC або .RTF. Поля: верхнє та нижнє – 2 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см.

Текст набирається без переносів слів. Абзацні відступи формуються в матеріалі, а не завдяки використанню пробілів і табулятора. Таблиці розміщуються в текстовому файлі.

**Інформація про УДК** вказується в лівому верхньому куті без відступу. У наступному рядку справа – прізвища та ініціали авторів, а також організація, де була виконана робота. Через інтервал – назва статті (14 кеглем, виділена напівжирним шрифтом, відцентрована відносно тексту). Через інтервал – назва статті, резюме і 6–8 ключових слів українською, російською, англійською мовами. **В резюме** обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована, тобто в ній повторюються заголовки рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів). Далі – текст статті.

Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) методологія, методи і методики із вказанням способу(-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати та їх обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) список використаної літератури.

**Посилання** оформлюють у квадратних дужках. Наприклад: [5].

**Формули та рівняння** розташовують посередині сторінки безпосередньо після тексту, в якому вони згадуються. Вище і нижче кожної формули або рівняння повинно бути залишено один вільний рядок. Формули та рівняння виділяються в окремий рядок з подальшим поясненнями до них.

**Терміни** слід писати згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурою, **назви хвороб** – згідно з діючою Міжнародною класифікацією хвороб, **лікарські препарати** – згідно з Міжнародними непатентованими назвами (INN).

**Ілюстрації** позначаються словом «Рисунок». Ілюстрації повинні мати назву і нумеруватися в порядку їх розміщення в тексті: Рис. 1, Рис. 2 тощо. При посиланні на ілюстрацію варто зазначити її номер, наприклад: «На рисунку 1 наведено...», а повторні посилання на ілюстрацію необхідно давати зі скороченим словом «див.», наприклад, «(див. рис. 1)». Доцільно пояснення щодо рисунка подавати перед ним.

**Таблиці** повинні мати змістовний заголовок, у якому відображаються дані або показники, які відповідають назві таблиці. Назву розміщують після слова «Таблиця» над відповідною таблицею. Слово «Таблиця» та її заголовок починають із великої літери. Напис «Таблиця» розміщують над лівим верхнім кутком таблиці з абзацу із зазначенням номера. Нумеруються таблиці в межах розділу арабськими цифрами. Заголовки граф і рядків таблиці повинні починатися з великих літер, підзаголовки – із малих, якщо вони самостійні. Заголовки вказуються в однині. Поділяти шапку таблиці над боковиком по діагоналі не рекомендується. За необхідності нумерації даних у таблиці порядкові номери вказують у графі перед їх найменуванням. У таблицях дозволяється використання 12 кегля та вертикального напрямку.

При переносі таблиці на іншу сторінку заголовки не повторюють, а повторюють лише шапку і зверху праворуч розміщують слова «Продовження таблиці ...»

Розміщують таблицю після першого згадування про неї у тексті. При посиланні на таблицю по тексту (без дужок) вказують слово «таблиця» або, якщо посилання надається у дужках, зазначають скорочене слово «табл.» і номер таблиці, наприклад: «Як свідчать дані таблиці 1...» або ж «Дані, наведені далі..... (табл. 1)». Повторні посилання на таблиці варто давати зі скороченим словом «див.», наприклад: «...(див. табл. 1)».

**«Список використаної літератури»** вказується наприкінці тексту через інтервал. Джерела і література оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання»; Бюлетень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13.

**Повні імена авторів**, академічні звання та професійні посади (регалії), повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також вказати поштову адресу, електронну адресу, телефон і факс автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Редакційна колегія залишає за собою право відхилити не відредаговані та недбало оформлені тексти, вносити незначні скорочення і редакційні правки, які не впливають на зміст публікації.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за достовірність і точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Думки авторів статей можуть не збігатися з позицією редколегії.

## Етичні питання

**Авторство.** Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз і інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесенні принципових змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку. Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них у написання статті; ця інформація може бути опублікована.

**Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один із учасників процесу рецензування або публікації – автор, рецензент або редактор – має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу, редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, яке вони можуть вирішувати.

**Дотримання прав хворих та конфіденційність.** Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який дозволяє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації та повідомити про це в статті.

**Захист людини і тварин** при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участі людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участі людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 року. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участі тварин автори повинні вказати, чи виконувалися вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

**Публікація негативних результатів.** Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

**Множинні публікації.** Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представлені або прийняті для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятої до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.