



Доктор медичних наук, професор  
**Марина Щербиніна**



**Хвороба Вільсона: час  
встановлення діагнозу  
визначає тривалість  
і якість життя**

Читайте на сторінці **10**

Доктор медичних наук, професор  
**Павло Кравчун**



**Подвійні антагоністи  
рецепторів орексину  
як перспективний напрям  
лікування хронічних  
порушень сну**

Читайте на сторінці **14**

Доктор медичних наук  
**Ольга Петюніна**



**Куріння проти  
електронної сигарети.  
Чи існує різниця?**

Читайте на сторінці **24**

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



### Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 19.03.2024.  
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



В дослідженні FAST лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі.<sup>1</sup>

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІК® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендується не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг), післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були: загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у кінцівках, набряки та підвищена втомлюваність. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 19.03.2024 №467

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

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

UA\_Adn\_01\_2024\_V1\_Press. Затверджено до друку: 09.05.2024.

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

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Подвійні антагоністи рецепторів орексину як перспективний напрям лікування хронічних порушень сну

Сон – це короткочасне звільнення від тягара життя.

А. Шопенгауер



П.П. Кравчун



І.П. Дунаєва

Без сумнівів, сон – це фундаментальна біологічна необхідність, зіставна з потребою в їжі чи воді. Однак для мільйонів людей у всьому світі, котрі страждають через симптоми інсомнії (безсоння), як-от труднощі із засинанням, підтриманням сну або невідновлювальний чи неякісний сон, дні та ночі можуть бути постійною боротьбою, що значною мірою впливає на психічне і фізичне здоров'я, погіршує якість життя, а також сприяє розвитку коморбідної патології. Наслідки інсомнії виходять далеко за межі впливу на окремого індивіда, оскільки можуть чинити каскадний ефект на домогосподарства, роботодавців і світову економіку [1].

За різними даними, розлади сну охоплюють ≈50% населення світу; водночас лабораторно підтверджена клінічна чи хронічна інсомнія зустрічається лише в 6-23%. Ця різниця, найімовірніше, пов'язана з тим, що більшість пацієнтів не приділяє належної уваги цій патології, отже, часто займається самолікуванням. Слід зазначити, що ризик хронічної інсомнії є вищим у жінок, осіб літнього віку, людей, які працюють позмінно, осіб із сімейним анамнезом безсоння або коморбідними соматичними чи психічними розладами. Додатковими чинниками ризику розвитку цього захворювання є належність до негроїдної раси, низький соціально-економічний статус і служба в армії [2, 3].

Для переважної верстви населення нашої країни, що має справу з порушеннями сну під час повномасштабного вторгнення, вченими України сформульовано нове поняття – «бойове безсоння», яке поєднує порушення нічного та денного функціонування, котре виникає в умовах хронічної або гострої бойової загрози, незалежно від того, перебуває людина безпосередньо на передовій чи в тилу, під обстрілами або в стані тривожного очікування. Бойове безсоння може мати різні клінічні прояви – від затримки засинання, жажів і частих пробуджень до повної втрати відчуття сну, емоційного паралічу та вираженого денного виснаження [4].

За тривалістю інсомнія може бути хронічною (Chronic Insomnia Disorder), що має тривалість симптомів ≥3 міс із порушенням якості чи кількості сну та денними наслідками, або короткочасною (Short-term Insomnia Disorder) тривалістю <3 міс.

Нижче наведено чинні діагностичні критерії хронічної інсомнії згідно з ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders, Third Edition – Міжнародна класифікація порушень сну, 3-тя редакція) (рис. 1) [13].

Безперечним є той факт, що розуміння величезних суспільних наслідків хронічних порушень сну має вирішальне значення з метою визначення можливостей для масштабованих втручань, спрямованих на позитивний вплив на здоров'я, добробут і продуктивність людей, а також на користь суспільства загалом [1].

Підходи до лікування хронічного безсоння передбачають як фармакологічні, так і нефармакологічні методики. Лікарям слід обов'язково враховувати супутні захворювання, які можуть сприяти порушенням сну в кожного конкретного пацієнта. Адекватна терапевтична корекція цих захворювань має вирішальне значення для ефективного вирішення проблеми інсомнії [7, 8].

**Нефармакологічні методи.** Як перша лінія терапії безсоння рекомендується когнітивно-поведінкова терапія, що на відміну від лікарських засобів, які зазвичай призначаються від безсоння, має мінімальний ризик побічних ефектів [9]. Водночас, поєднуючи в собі когнітивну терапію, поведінкові методи, як-от обмеження сну та контроль стимулів, з освітніми стратегіями, включаючи

**А.** Пацієнт повідомляє або батьки чи особи, які здійснюють догляд за пацієнтом, спостерігають ≥1 з нижчезазначених симптомів:

1. Утруднене засинання
2. Утруднене підтримання сну
3. Пробудження раніше бажаного часу
4. Опір дотриманню відповідного режиму відходу до сну
5. Труднощі зі сном без втручання батьків або осіб, які здійснюють догляд

**В.** Пацієнт повідомляє або батьки чи особи, які здійснюють догляд за пацієнтом, спостерігають ≥1 з нижчезазначених наслідків, пов'язаних із порушенням нічного сну:

1. Втома / загальне нездужання
2. Порушення уваги, концентрації або пам'яті
3. Порушення соціального, сімейного, професійного або навчального функціонування
4. Порушення настрою / дратівливість
5. Денна сонливість
6. Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресивність)
7. Зниження мотивації / енергії / ініціативності
8. Підвищена схильність до помилок або нещасних випадків
9. Занепокоєння щодо сну або незадоволеність якістю сну

**С.** Зареєстровані скарги на сон або цикл «сон-неспання» не можуть бути пояснені виключно недостатньою можливістю для сну (тобто відведено достатньо часу для сну) або неналежними умовами сну (тобто середовище є безпечним, темним, тихим і комфортним)

**Д.** Порушення сну та пов'язані з ним денні симптоми виникають щонайменше 3 р/тиж

**Е.** Порушення сну та пов'язані з ним денні симптоми тривають не менше 3 міс

**Ф.** Порушення сну або циклу «сон-неспання» не можна краще пояснити наявністю іншого розладу сну

Рис. 1. Діагностичні критерії хронічного безсоння

гігієну сну і тренінги з релаксації [7], з огляду на обмеженість часу в більшості пацієнтів цей метод може мати низький рівень комплаєнсу.

**Фармакологічні методи.** Фармакологічна корекція інсомнії може застосовуватися в пацієнтів, які не реагують на нефармакологічну терапію або в котрих симптоми є тяжкими [10]. Обирати лікарський засіб слід індивідуально відповідно до симптомів конкретного пацієнта, крім того, необхідно враховувати будь-які супутні захворювання [8]. Загальновідомо, що більшість снодійних препаратів дозволені лише для короткочасного застосування, вони можуть мати серйозні побічні ефекти та спричинити залежність [7, 11]. Призначаючи

снодійні засоби молодим й активним пацієнтам, також слід брати до уваги високу ймовірність появи денної сонливості, що надзвичайно важливо для автомобілістів та осіб, умови праці котрих потребують уваги [12]. Ліки, котрі використовуються для лікування безсоння, можна класифікувати на такі, що схвалені Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для цього стану, а також ті, які використовуються поза показаннями [7]. Водночас не всі препарати від безсоння, схвалені FDA, схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (EMA), тому вони можуть бути недоступними в Європі та в Україні [13].

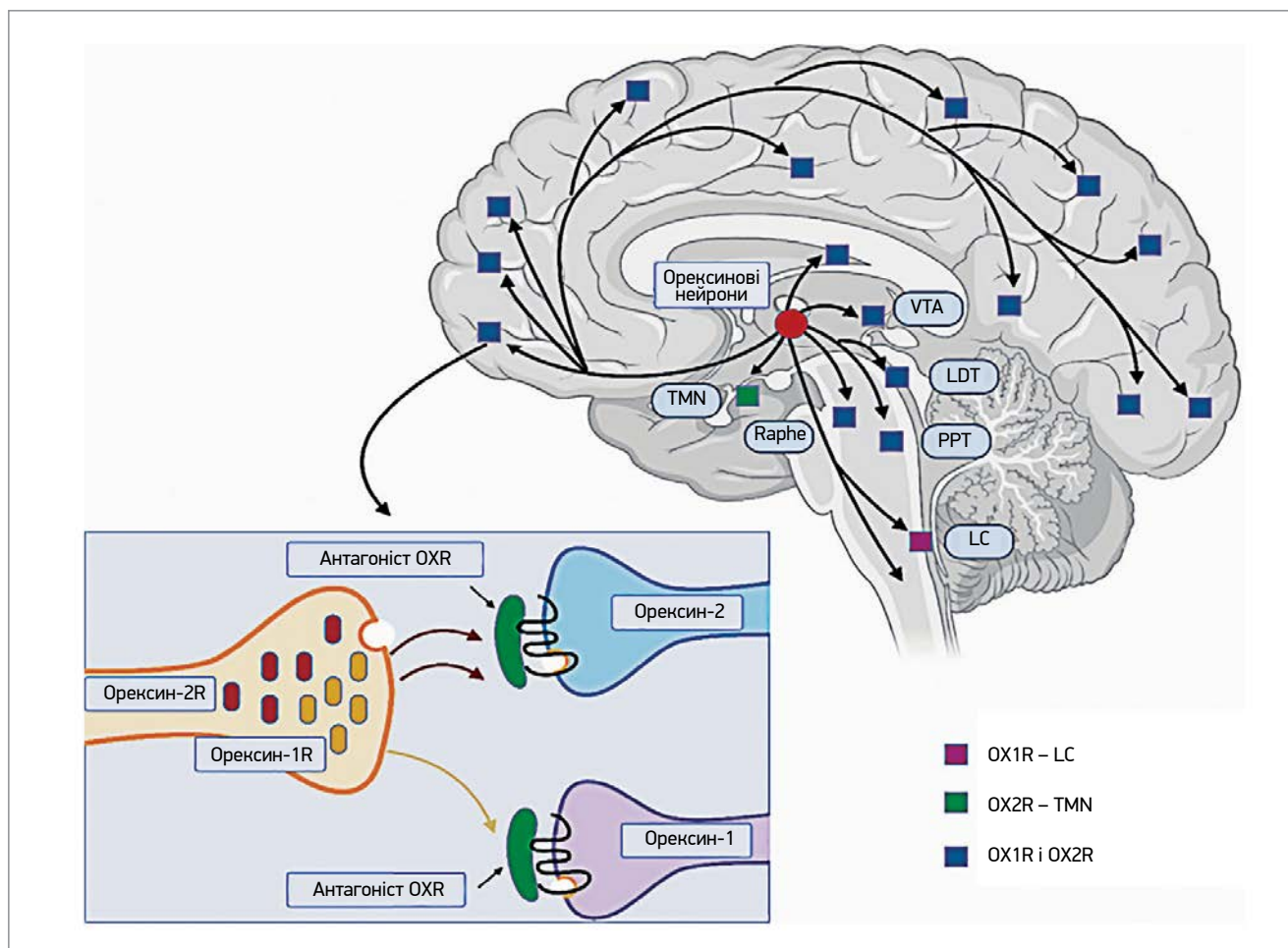


Рис. 2. Механізм дії DORA

Таблиця. Основні DORA, наявні у світі [18]

Препарат	Суворексант	Лемборексант	Даридорексант	Ворнорексант
Рік схвалення FDA	2014	грудень 2019	січень 2022 (США та ЄС)	серпень 2025 (Японія)
Період напіврозпаду, год	12	17-19	8	1,5-3 (досліджується)
T <sub>max</sub> , год	2	1-3	1-2	1,5-3
Ефективне дозування згідно з дослідженнями	5-20 мг	5-10 мг	25-50 мг	5-10 мг
Клінічна ефективність	безсоння	безсоння	безсоння, покращення денного функціонування	безсоння
Основні протипоказання	Нарколепсія, печінкова недостатність			
Побічні явища	астенія, ксеростомія, надмірна денна сонливість, сонний параліч, гіпнагогічні галюцинації, катаплексія та суїцидальні думки	сонливість, денні функціональні порушення, сонний параліч, гіпнагогічні / гіпнопомпічні галюцинації, симптоми, схожі на катаплексію, парасомнії	когнітивні порушення, тахіфренія, розлад харчової поведінки, пов'язаний зі сном, гіперчутливість, ксеростомія, прищвиджене серцебиття	сонливість, назофарингіт

### ➔ Препарати, схвалені FDA для лікування безсоння [7, 13]:

- ✓ бензодіазепіни (тріазолам, флуразепам, темазепам, квазепам, естазолам);
- ✓ небензодіазепінові снодійні, т. зв. Z-препарати (золпідем, залеплон, зопіклон, есопіклон);
- ✓ агоністи рецепторів мелатоніну (рамелтеон);
- ✓ селективні антагоністи рецепторів гістаміну H<sub>1</sub> (доксиламін, доксемпін);
- ✓ подвійні антагоністи рецепторів орексину (суворексант, лемборексант, даридорексант, ворнорексант).

### ➔ Препарати, що також використовуються для лікування порушень сну, але можуть бути офіційно не схвалені FDA саме для безсоння [7]:

- ✓ інші бензодіазепіни;
- ✓ мелатонін (швидкого вивільнення – доступний в Україні як у складі лікарських засобів, так і в дієтичних добавках; мелатонін пролонгованої дії схвалено ЕМА для лікування безсоння в пацієнтів віком >55 років);
- ✓ седативні антидепресанти;
- ✓ атипичні антипсихотичні засоби;
- ✓ деякі антигістамінні препарати;
- ✓ деякі засоби, що впливають на рецептори γ-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Упродовж останнього десятиріччя увагу клініцистів усього світу привертає значна ефективність у ліванні проявів інсомнії нового класу лікарських засобів – подвійних антагоністів рецепторів орексину. У 2014 році FDA схвалило перший препарат із цієї групи – суворексант [14].

Орексинова система включає два нейропептиди – орексин-1 і орексин-2, які зв'язуються з двома типами

рецепторів (OX1R, OX2R). Ці рецептори переважно розташовані в гіпоталамусі – ділянці мозку, відповідальній за підтримку неспання. Коли орексинові пептиди зв'язуються із цими рецепторами, вони сприяють збудженню та пригнічують сон. Подвійні антагоністи орексинових рецепторів (dual orexin receptor antagonists, DORA) реалізують свій терапевтичний ефект шляхом блокування сигналів, відповідальних за активацію неспання, а не шляхом прямої індукції сну, як це відбувається в разі застосування бензодіазепінів або небензодіазепінових агоністів рецепторів ГАМК. Отже, DORA блокують взаємодію між орексиновими пептидами та їхніми рецепторами (рис. 2).

Інгібуючи цей шлях, такі сполуки знижують сигнали пробудження, що підтримують неспання. Отже, DORA можуть допомогти спричинити сон і підтримувати його безперервність [15].

Слід звернути увагу, що на сьогодні серед препаратів цієї групи поки лише даридорексант схвалений ЕМА. Препарат дозволено для лікування безсоння в дорослих із тривалістю симптомів щонайменше 3 міс, крім того, він демонструє клінічно значущий вплив на денне функціонування [7].

За роки спостережень накопичується вагома доказова база ефективності DORA: наприклад, метааналіз 4 рандомізованих клінічних досліджень включав 2271 пацієнта з діагнозом безсоння, які отримували даридорексант у дозах 5, 10, 25 або 50 мг чи плацебо. Результати показали, що даридорексант у дозах 25 і 50 мг достовірно покращував показники, пов'язані з безсонням, порівняно із плацебо. Через 1 міс лікування доза 50 мг продемонструвала виражену короткострокову ефективність зі значним зменшенням часу неспання після засинання – Wake After Sleep Onset (WASO); стандартизована різниця середніх значень (Standardized Mean Difference,

SMD) становила -0,62, латентності сну (LPS; SMD -0,36) та денної сонливості (SMD -0,37), а також зі збільшенням загальної тривалості сну (TST; SMD 0,45), у всіх випадках  $p < 0,001$ . Зазначені покращення зберігалися протягом 3 міс, при цьому доза 50 мг продовжувала демонструвати кращі результати порівняно з дозою 25 мг за всіма оцінюваними параметрами. На 3-му місяці лікування спостерігалось зниження WASO та LPS (обидва SMD -0,53), збільшення TST (SMD 0,35) та покращення денного функціонування, оціненого за допомогою опитувальників Insomnia Daytime Symptoms та Impacts (SMD -0,31). Доза 25 мг також забезпечувала статистично значущі, хоча і менш виражені, покращення за тими самими показниками. Клінічний ефект спостерігався вже на 1-2-й день лікування, причому доза 50 мг забезпечувала найстабільніші результати. Найчастіше повідомляли про такі побічні ефекти, як назофарингіт, втома та головний біль. Загалом даридорексант добре переносився в усіх досліджуваних режимах [16].

Для оцінки довгострокової безпеки та переносимості даридорексанту проведено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому взяли участь 804 пацієнти, з яких 801 хворий отримав щонайменше одну дозу досліджуваного лікування – даридорексант у дозах 10, 25 або 50 мг чи плацебо. Період лікування тривалістю 40 тиж завершувався 7-денним періодом «вимивання» на прийомі плацебо. Результати продемонстрували покращення параметрів сну та денного функціонування з найвираженішим ефектом при застосуванні дози 50 мг. Даридорексант достовірно збільшував суб'єктивно оцінену тривалість сну та покращував денне функціонування, при цьому найсильніший ефект спостерігався на 12-му тижні (збільшення TST на 20,4 хв; 95% довірчий інтервал (ДІ) 4,2-36,5) і зберігався до 36-го тижня (збільшення TST на 17,8 хв; 95% ДІ від -0,4 до 35,9). Також було зафіксовано покращення за всіма шкалами опитувальників Insomnia Daytime Symptoms та Impacts порівняно із плацебо. Частота побічних ефектів була схожою в усіх групах лікування; найпоширенішим із них виявився назофарингіт. Інші небажані явища, зокрема падіння, головний біль і сонливість, реєструвалися менш ніж у 3% пацієнтів, тоді як запаморочення та втома – менш ніж у 2% хворих будь-якої групи. Протягом 12 міс застосування даридорексанту така терапія була безпечною і добре переносилася та не спричиняла денної сонливості наступного дня, розвитку толерантності, рикошетного безсоння, залежності чи синдрому відміни за жодної з досліджуваних доз. Отримані результати підтверджують доцільність використання даридорексанту для довготривалого лікування безсоння [17].

На прикладі даридорексанту не викликає сумнівів клінічно доведена ефективність у ліванні безсоння, безпека та можливість тривалого застосування (за потреби) цього класу препаратів. Що стосується інших представників DORA в світі, то узагальнено наявні наразі часткові дані (табл.).

Отже, DORA відрізняються між собою за низкою показників. Із клінічного погляду коротший період напіврозпаду, властивий ворнорексанту, може надати низку клінічних переваг для пацієнтів, у т. ч. у вигляді повної відсутності денної сонливості.

Що стосується майбутнього цього класу препаратів в Україні, то відповідно до оновлених у 2023 році та чинних європейських настанов із лікування безсоння [13] подвійні антагоністи орексинових рецепторів можуть застосовуватися протягом періоду до 3 міс. В окремих випадках лікування може бути продовжене до 1 року, однак переваги та можливі ризики такої терапії слід обговорювати з кожним пацієнтом індивідуально [7]. Потенційно в найближчій перспективі в арсеналі клініцистів нашої країни може з'явитися ще один клас препаратів для лікування інсомнії, що мають доведену клінічну ефективність, незначні протипоказання та побічні явища порівняно із вже зареєстрованими лікарськими засобами, котрі можуть призначатися на триваліший термін.