

Л.Г. Воронков, д.м.н., професор, Л.П. Парашенюк, Г.Є. Дудник,  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

## Пілотне дослідження анксиолітичного препарату Лодиксем у пацієнтів з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю

Тривожні розлади нерідко супроводжують перебіг серцево-судинних захворювань і стають дедалі вираженішими за мірою їхнього прогресування. Тривога також є частим супутником пацієнтів із серцевою недостатністю (СН).

У недавньому метааналізі 38 досліджень К. Easton і співавт. (2015) підраховали, що 32% пацієнтів із СН відчують підвищений рівень тривожності, а 13% пацієнтів відповідають критеріям тривожного розладу. На більш пізніх стадіях СН поширеність тривоги збільшується. Тривожний розлад діагностують приблизно у 20% пацієнтів із декомпенсованою СН, які для підтримки функції лівого шлуночка потребують імплантації допоміжних пристроїв [5, 6].



Л.Г. Воронков

На підставі даних стандартизованого анкетування пацієнтів із гостро декомпенсованою СН (ГДСН) було продемонстровано, що більшості таких хворих притаманна так звана ситуативна тривога, рівень якої є дещо вищим у жінок [8].

Після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) у 20-30% пацієнтів спостерігається підвищений рівень тривожності. Хоча тривога після ГКС може бути короткочасною, приблизно в половині випадків її тривалість сягає 1 року [1]. Подібні показники розповсюдженості тривоги мають місце в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які очікують на операцію аортокоронарного шунтування. У цій популяції 25% пацієнтів мають підвищений рівень тривоги перед втручанням [3].

Наразі існує достатньо даних про те, що тривога не тільки погіршує якість життя таких пацієнтів, а й відіграє самостійну патофізіологічну роль, активуючи симпатичну ланку автономної нервової системи, низькоінтенсивне системне запалення, ендотеліальну дисфункцію, агрегацію тромбоцитів [2-5]. Своєю чергою, зазначені зміни чинять негативний вплив на перебіг серцево-судинної патології, в тому числі СН [6, 7].

Вплив тривоги в пацієнтів із СН на зростання смертності від серцево-судинних подій було встановлено на основі даних 4 проспективних досліджень [10-13]. Подібна закономірність про-

слідковується також у хворих на ІХС. Зокрема, в недавньому метааналізі 44 досліджень було показано, що в осіб з ІХС тривожність призводить до суттєвого зростання кардіоваскулярної смертності (Celano C.M. et al., 2015).

**Таким чином, корекція тривоги має бути важливою складовою лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією. Проте відкритим залишається питання: чи має якийсь з анксиолітиків певні переваги саме в пацієнтів кардіологічного профілю?**

Нашу увагу привернула внутрішньовенна форма анксиолітичного (протитривожного) препарату Лодиксем з її перевагою над традиційно застосовуваними пероральними анксиолітиками щодо швидкості настання терапевтичної дії. Діюча речовина Лодиксему — етилметилгідроксипіридину сукцинат, який у розчині дисоціює на емоксипін й аніонну форму бурштинової кислоти [9]. Емоксипін — синтезована речовина; фундаментальний механізм його дії — інактивація вільних радикалів, наслідками чого є пригнічення перекисного окислення ліпідів, яке реалізується в доведений універсальний мембранопротекторній дії [10, 11]. Натомість сукцинат — природна речовина, що є проміжним продуктом і регулятором тканинного дихання в

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників обстежених пацієнтів до лікування

|                                             | Група № 1<br>(Лодиксем),<br>n=20 | Група № 2<br>(порівняння),<br>n=20 | p     |
|---------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------|
| Чоловіки (%)                                | 83                               | 77                                 | 0,655 |
| Вік Ме (LQ, UQ), років                      | 60 (57, 68)                      | 62 (60, 70)                        | 0,616 |
| Супутня ІХС, %                              | 89                               | 92                                 | 0,750 |
| Супутня АГ, %                               | 100                              | 92                                 | 0,231 |
| Супутня ФП, %                               | 66                               | 46                                 | 0,253 |
| ФВ ЛШ, Ме (LQ, UQ), %                       | 34,5 (28, 44)                    | 33 (25, 40)                        | 0,423 |
| ЧСС, Ме (LQ, UQ), за хв                     | 90 (80, 110)                     | 82 (68, 100)                       | 0,155 |
| САТ, Ме (LQ, UQ), мм рт. ст.                | 132 (115, 150)                   | 120 (110, 140)                     | 0,534 |
| ШКФ, Ме (LQ, UQ), мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> | 61 (55, 71)                      | 54 (39, 58)                        | 0,081 |
| ХОЗЛ, %                                     | 29                               | 23                                 | 0,697 |
| Цукровий діабет 2 типу, %                   | 44                               | 46                                 | 0,924 |
| Анемія, %                                   | 17                               | 22                                 | 0,354 |
| ЕЗВД, Ме (LQ, UQ), %                        | 4 (3, 6)                         | 6 (6, 8)                           | 0,077 |
| Бали за шкалою HADS-тривога, Ме (LQ, UQ)    | 8 (6, 10)                        | 8 (7, 10)                          | 0,262 |
| Бали за шкалою задишки Лікєрта, Ме (LQ, UQ) | 3 (3, 4)                         | 3 (3, 4)                           | 0,794 |

Примітки: Ме – медіана, ІХС – ішемічна хвороба серця, АГ – артеріальна гіпертензія, ФП – фібриляція передсердь, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, САТ – систолічний артеріальний тиск.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників обстежених пацієнтів 1-ї та 2-ї груп після 8 діб спостереження

|                                                             | Група № 1<br>(Лодиксем),<br>n=20 | Група № 2<br>(порівняння),<br>n=20 | p     |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------|
| Втрата МТ за курс лікування, Ме (LQ, UQ), кг                | 6 (4, 9)                         | 6 (2, 8)                           | 0,411 |
| САТ, Ме (LQ, UQ), мм рт. ст.                                | 120 (115, 130)                   | 110 (110, 120)                     | 0,128 |
| ЧСС, Ме (LQ, UQ), за хв.                                    | 79 (70, 90)                      | 70 (66, 85)                        | 0,346 |
| ЕЗВД, Ме (LQ, UQ), %                                        | 8 (6, 10)                        | 6 (6, 8)                           | 0,041 |
| Середня доза петльового діуретика за добу*, Ме (LQ, UQ), мг | 90 (80, 160)                     | 120 (80, 140)                      | 0,659 |
| Бали за шкалою HADS, тривога, Ме (LQ, UQ)                   | 5 (3, 8)                         | 8 (7, 10)                          | 0,010 |
| Бали за шкалою задишки Лікєрта, Ме (LQ, UQ)                 | 1 (1, 2)                         | 2 (1, 2)                           | 0,027 |
| ШКФ, Ме (LQ, UQ), мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>                 | 61 (55, 71)                      | 52 (43, 61)                        | 0,045 |

Примітки: МТ – маса тіла, \* – в перерахунку на фурсемід.

мітохондріях [11, 12]. Існують дані, що введення екзогенного сукцинату покращує роботу мітохондрій в умовах гіпоксії, отже, й енергетичний обмін у клітинах [11, 13]. Емоксипін у такому поєднанні, ймовірно, відіграє ключову роль, оскільки доведена його здатність (за рахунок мембранопротекторної дії) покращувати роботу низки мембраносполучених регуляторних молекулярних сполук, як-от аденілатциклаза, фосфодіестераза, рецептори гамма-аміномасляної кислоти, ацетилхолінестераза [14]. Роль двох останніх є однією з ключових у регуляції процесів нейротрансмісії в головному мозку [15, 16].

*Слід зауважити, що, хоча емоксипін наразі класифікований як анксиолітик (рубрика N05B), існує низка публікацій щодо його терапевтичної ефективності в кардіологічних пацієнтів [17-20].*

Зважаючи на вищенаведене, метою нашого пілотного дослідження стало вивчення впливу Лодиксему на рівень тривоги, а також супутня оцінка динаміки на тлі його прийому ключових патофізіологічних параметрів, тісно сполучених із клінічним перебігом СН (частота серцевих скорочень – ЧСС, артеріальний тиск – АТ, швидкість клубочкової фільтрації – ШКФ, вазодилаторна функція ендотелію).

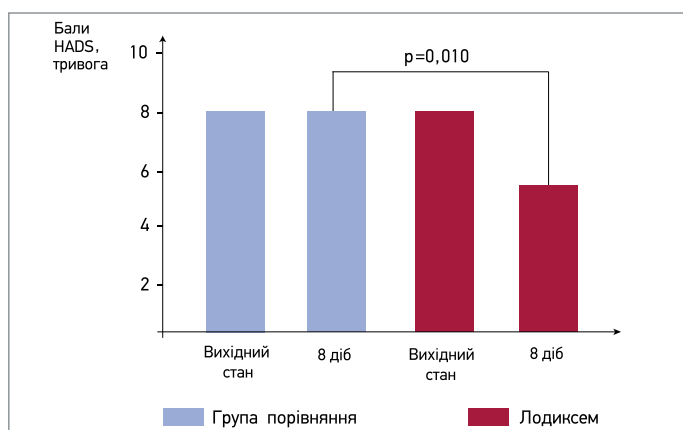
### Клінічна характеристика пацієнтів і методи обстеження

Обстежено 40 хворих віком від 40 до 75 років, госпіталізованих з приводу ГДСН до відділення серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України». Пацієнти були розподілені на 2 групи по 20 осіб, зіставних за віком, статевим розподілом, етіологією СН, часткою хворих із перенесеним інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь, фракцією викиду лівого шлуночка, рівнем ШКФ, часткою пацієнтів із коморбідними станами (цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень, анемія), а також за магнітудою по- тік-залежної (ендотелій-залежної) вазодилаторної відповіді (табл. 1).

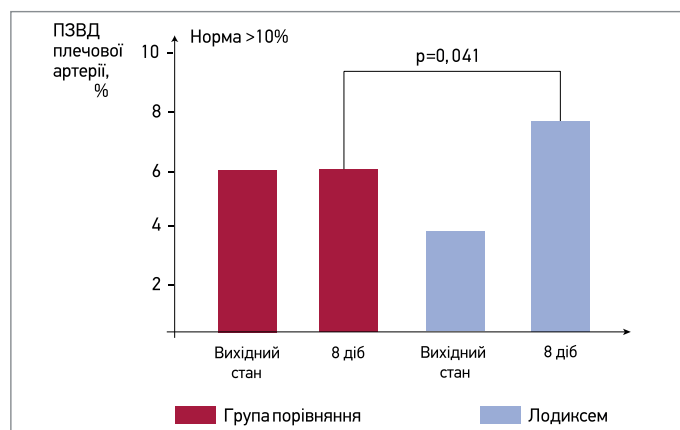
Пацієнтам 1-ї групи (активного втручання) до стандартної фармакотерапії з 2-ї доби додавали Лодиксем (500 мг внутрішньовенно інфузійно вранці та 200 мг вну- трішньом'язово ввечері); натомість хворі 2-ї групи (порівняння) отримували лише стан- дартну фармакотерапію.

Тривалість введення Лодиксему в усіх па- цієнтів була фіксованою та становила 8 діб. До початку дослідження та через 8 діб дані пацієнтів обох груп, як-от ЧСС, АТ, ШКФ, рі- вень тривожності в ба- лах за загальноприйня- тою госпітальною шкалою HADS і магнітуда потік-залежної (ендотелій-залежної) вазоди- латації плечової артерії (ЕЗВД), ре- естрували та вносили до бази даних. ЕЗВД оцінюва- ли за допомогою стандартної манжеткової проби в модифікації Celemaier-Sorensen.

Статистичну обробку отриманих результатів здій- снювали за допомогою пакета програм SPSS.



**Рис. 1. Бали тривоги за шкалою HADS у вихідному стані та через 8 днів спостереження в групі Лодиксему й у групі порівняння**



**Рис. 2. Ендотелій-залежна вазодилаторна відповідь у вихідному стані та через 8 днів спостереження в групі Лодиксему й у групі порівняння**

## Результати та обговорення

Стандартизоване анкетування пацієнтів за шкалою HADS, здійснене в 1-шу добу після їх потрапляння до стаціонару, не продемонструвало відмінностей у сумі балів шкали тривоги між 1-ю та 2-ю групами — 8 (7, 10) та 8 (6, 10);  $p=0,262$ . Зазначена сума балів свідчить про наявність субклінічної тривожності.

Через 8 днів клініко-гемодинамічний стан пацієнтів обох груп загалом був стабілізований, причому середні добові дози внутрішньовенного петльового діуретика, за допомогою якого був досягнутий вищезазначений ефект, в обох групах достовірно не відрізнялися, чому відповідала ідентична втрата маси тіла в обох групах. Між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп наприкінці спостереження також не виявлено достовірної різниці за значеннями ЧСС та АТ, але зменшення задишки за шкалою Лікерта виявилось вираженішим у групі Лодиксему (табл. 2).

**Водночас наприкінці лікування в групі Лодиксему спостерігалися суттєво нижчі значення балів тривоги за шкалою HADS на відміну від хворих групи порівняння, в яких динаміка зазначеного показника була відсутня (рис. 1). У пацієнтів, які отримували Лодиксем, після лікування спостерігали достовірно більшу магнітуду ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді (рис. 2) та достовірно вищий рівень ШКФ.**

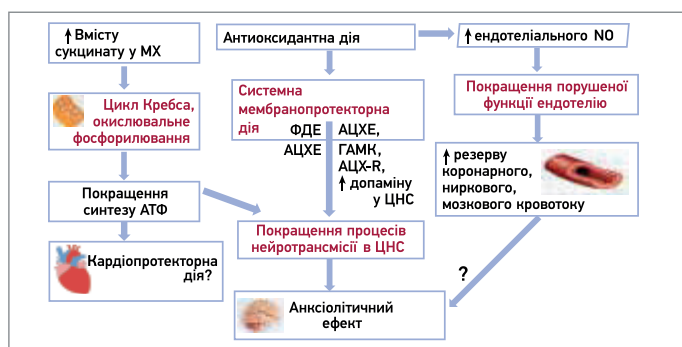
Проведене дослідження підтвердило вихідну гіпотезу про те, що парентеральне введення етилметилгідроксипіридину сукцинату (Лодиксем) дозою 700

мг/добу може значимо зменшувати тривожні прояви в пацієнтів, госпіталізованих з приводу ГДСН. Варто зазначити, що здатність емоксипіну сукцинату зменшувати тривожну симптоматику була виявлена ще на етапі доклінічного вивчення, а згодом підтверджена в низці клінічних випробувань. Зокрема, клінічно значимий анксиолітичний ефект препарату спостерігали в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [21].

Важливою перевагою емоксипіну сукцинату як анксиолітичного засобу є сприятливий профіль безпеки, що вигідно відрізняє його від бензодіазепінів. Лікарям добре відоме, що останні часто спричиняють надмірну седацію. Емоксипіну сукцинат діє на ГАМК-залежні процеси максимально фізіологічним способом (через мембрано-протекцію), а не шляхом жорсткої хімічної конформаційної перебудови ГАМК-А-рецепторів, як це відбувається під впливом бензодіазепінів [22]. Завдяки своєму унікальному механізму дії емоксипіну сукцинат не тільки зменшує тривогу, а й поліпшує настрій і загальне самопочуття пацієнтів. Так, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було відмічене рівномірне зменшення як тривожної, так і депресивної симптоматики [21].

Водночас у проведеному нами дослідженні було отримано результати, які виходять за рамки анксиолітичного ефекту емоксипіну сукцинату та здаються перспективними з клінічного погляду. Йдеться про достовірне зростання ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді та про збереження (на відміну від групи порівняння) вихідного рівня ШКФ на тлі активної діуретичної терапії. Тобто емоксипіну сукцинат зменшував прояви дисфункції ендотелію, що має важливе клінічне значення.





**Рис. 3. Емоксипін/сукцинат (Лодиксем): потенційні ефекти у пацієнтів із СН**

Примітки: МХ – мітохондрії; АТФ – аденозинтрифосфорна кислота; NO – оксид азоту; ФДЕ – фосфодіестераза; АЦХЕ – ацетилхолінестераза; АЦХ-R – ацетилхолінові рецептори; ГАМК – гамма-аміномасляна кислота; ЦНС – центральна нервова система.

Дисфункція ендотелію притаманна синдрому СН, системному атеросклерозу та його клінічно значимим локальним проявам (ІХС, цереброваскулярні розлади, обструктивна хвороба периферичних артерій) і характеризується порушенням балансу в бік синтезу вазоконстрикторних, протромбогенних і прозапальних чинників. Результатом цих змін є обмеження можливостей регуляції кровотоку, зростання ризику внутрішньосудинного тромбозу, а також активізація судинного запалення, що відіграє важливу роль у формуванні атеросклеротичної бляшки [33–35]. Саме ендотелій є головною мішенню для патогенного впливу провідних факторів кардіоваскулярного ризику, таких як куріння, дисліпідемія, цукровий діабет. Зумовлені ними ушкодження ендотелію і, відповідно, його дисфункція є патогенетичною основою розвитку атеросклерозу різних локалізацій і клінічних проявів останнього у вигляді стенокардії, інфаркту міокарда (ІМ), цереброішемічних розладів і мозкового інсульту, пе- реміжної кульгавості [35–37].

Незалежно від маніфестації клінічних проявів атеросклерозу (коронарні, периферичні або церебральні судини) феномен ендотеліальної дисфункції носить системний характер. Інформацію про функціональний стан ендотелію можна отримати за допомогою визначення циркулюючих у крові маркерів його активації або ушкодження (наприклад, Е-селектин, фактор Віллебранда, ендотелін-1, клітини – попередники ендотеліоцитів, мікрочастинки ендотеліоцитів та ін.) [38]. Разом із тим основними залишаються підходи, які оцінюють (ультрасонографія або плетизмографія) ступінь дилатації крупної артерії (зазвичай плечової) у відповідь на введення ацетилхоліну або на тимчасове

її перетискання (проба з реактивною гіперемією – РГ; за іншою термінологією – проба з потік-залежною, або ендотелій-залежною, вазодилатацією). Остання розглядається як золотий стандарт неінвазивної оцінки ендотеліальної функції.

Між вираженістю дисфункції ендотелію та ризиком виникнення низки серцево-судинних ускладнень існує пряма залежність. Зокрема, показано, що ступінь порушення ендотеліальної функції за даними проби з РГ прямо корелює з ризиком несприятливого результату при гострому ІМ, а також зі смертністю пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [39, 40].

У нашому дослідженні застосування емоксипіну сукцинату супроводжувалося суттєвим зростанням ендотелій-залежної вазодилаторної відповіді. Це свідчить про позитивний вплив даного препарату на функцію ендотелію та дозволяє розраховувати на зниження ризику серцево-судинних ускладнень у майбутньому.

Емоксипіну сукцинат може впливати на функцію ендотелію кількома шляхами. По-перше, він є потужним антиоксидантом, а окислювальний стрес є одним з ключових механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції. По-друге, Лодиксем може покращувати стан ендотелію через зменшення тривожної симптоматики. Встановлено, що тривога та тривожні розлади пов'язані з патологічними змінами функціонального стану ендотелію судин [25–30]. У літературі вже є певні дані про здатність емоксипіну сукцинату зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції [31, 32]. Своєю чергою, покращення функції ендотелію і, відповідно, мозкового кровотоку теоретично може сприяти прискоренню зменшення тривоги. Робоча схема, в якій наведено механізми потенційних терапевтичних ефектів емоксипіну сукцинату (Лодиксем) при СН, представлена на рисунку 3.

**Отже, проведені дослідження показали, що в пацієнтів із ГДСН парентеральне призначення Лодиксему здатне чинити швидку анксиолітичну дію, поєднану з певними сприятливими змінами судинної регуляції, що потребує подальших досліджень. Останнє стосується й оцінки терапевтичного впливу сукцинату як складового компонента цього препарату на міокардіальну функцію в таких пацієнтів, щодо чого наразі є обнадійливі повідомлення [18, 20].**

## Література

- Ceiano C.M., Daunis D.J., Lokko H.N. et al. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2016. Nov; 18 (11). P. 101.
- Kawachi I., Sparrow D., Vokonas P.S., Weis S.T. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). *Am J Cardiol.* 1995. Vol. 75 (14): 882-885.
- Bankier B., Barajas J., Martinez-Rumayor A., Januzzi J.L. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J.* 2008. Vol. 29 (18): 2212-2217.
- Mercer D.A., Lavoie K.L., Ditto B. et al. The interaction between anxiety and depressive symptoms on brachial artery reactivity in cardiac patients. *Biol Psychol.* 2014. Vol. 102, p. 44-50.
- Strike P.C., Magid K., Brydon L. et al. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2004. Vol. 66 (4): 492-500.
- Gerritsen J., Dekker J.M., Ten Voorde B.J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular diseases: the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24 (10): 1793-1798.
- Yapislar H., Aydogan S., Ozum U. Biological understanding of the cardiovascular risk associated with major depression and panic disorder is important. *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* 2012. Vol. 16 (1): 27-32.
- Васюк .А., Довженко Т.В., Семиглазова М.В., Краснов В.Н. Тревожно-депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания: клинические взаимосвязи и современные подходы к терапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2012. Т. 11, № 3 (65).
- Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине. *Нефрология*, 2014, Т. 18, № 4, с. 12-24.
- Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-окипиридина мексидола. *Бюлл. экспер. биол. и мед.*, 1993. № 115 (3): 366-367.
- Лукьянова Л.Д., Романова В.Е., Чернобаева Г.Н. и др. Особенности антигипоксического действия мексидола связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. *Хим-фарм. журнал*, 1990. № 24 (8): 9-11.
- Sakamoto M., Takeshihi K., Yasui H., Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg. Today.* 1998. Vol. 28 (5): 522-528.
- Cairns C.B., Ferroggiaro A.A., Walther J.M. et al. Postischemic administration of succinate reverses the impairment of oxidative phosphorylation after cardiac ischemia and reperfusion injury. *Circulation.* 1997. Vol. 96 (Suppl. 9): 260-265.
- Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. 3-оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства. *Хим-фарм. журнал*, 1982. № 16 (4): 28-44.
- Ben-Ari G., Gaiarsa J.L., Tysio R., Khazipov R. GABA, a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol. Rev.*, 2007. V. 87: 1215-1284.
- Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D. et al. *Neuroscience* (4th ed), Sinauer Assoc., 2008, p. 121-122.
- Оганов Р.Г. Положительный опыт применения этилметил-гидроксипиридина сукцината в лечении кардиологических больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017. № 16 (5): 91-94.
- Sidorenko G.L., Komissarova S.M., Zolotukhina S.F. et al. The use of ethylmethoxydipyridine succinate in the treatment of patients with heart failure. *Kardiologia*, 2011. Vol. 6: 44-48.
- Borovkova N.Yu., Il'ina A.S., Spassky A.A. et al. Cytoprotective therapy for kidney injury in patients with ST-elevation myocardial. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*, 2017. Vol. 1: 38-41.
- Statsenko M.E., Evtereva E.D., Turkina S.V. et al. New possibilities of mexicor in the treatment of chronic heart failure in patients with metabolic syndrome. *Russian J. Cardiology*, 2010. Vol. 6 (86): 28-33.
- Курята А.В., Карапетян К.Г., Бардаченко Н.П. и др. Возможности коррекции когнитивных функций и тревожно-депрессивных расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии в зависимости от функционального состояния почек. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского*. 2015. Т. 3, № 3. С. 5-10.
- Бурчинский С.Г. Комплексная коррекция тревожных и когнитивных расстройств в ангионеврологии: цели, задачи, инструменты. *Международный неврологический журнал*, 2017. 8 (94).
- Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104 (22): 2673-2678.
- Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997; 39 (4): 287-324.
- Narita K., Murata T., Hamada T. et al. Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. *J Psychiatr Res.* 2007; 41 (5): 418-427.
- Mercer D.A., Lavoie K.L., Ditto B. et al. The interaction between anxiety and depressive symptoms on brachial artery reactivity in cardiac patients. *Biol Psychol.* 2014; 102: 44-50.
- Harris K.F., Matthews K.A., Sutton-Tyrrell K., Kuller L.H. Associations between psychological traits and endothelial function in postmenopausal women. *Psychosom Med.* 2003; 65 (3): 402-409.
- Felice F., Di Stefano R., Pini S. et al. Influence of depression and anxiety on circulating endothelial progenitor cells in patients with acute coronary syndromes. *Hum Psychopharmacol.* 2015; 30 (3): 183-188. doi:10.1002/hup.2470.
- von Kanel R., Hepp U., Traber R. et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 2008; 158 (3): 363-373.
- Коновалова Е.Л. Актуальные проблемы медицины 2012. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией L-норвалина и мексидола.
- Баженова Л.Н., Володина Н.Н., Фролова Н.П. Влияние препарата Мексидол на эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2006, приложение 1.
- Vane J., Enggard E., Batting R. Regulatory function of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 323: 27-36.
- Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. И.Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2003. 184 с.
- Onder R.M., Barutcuoglu B. *The Endotelium*. Milano, 2006, 149 p.
- Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров стратификации пациентов с кардиометаболическим риском. М., 2015. Lambert Academic Publishing GmbH, 307 с.
- Lekakis J., Abraham P., Balbarini A. et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011. Vol. 18: 775-789.
- Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания. *Укр. кардіол. Журнал*, 2013. № 4 (додаток): 165-166.
- Berrazuela J.R., Guera-Ruiz A., Garsia-Unzueta M.T. et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur. J. Heart Failure.* 2010. Vol. 12: 477-483.
- Fisher D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased evidence of hospitalization, cardiortransplantation, or death. *Europ. Heart J.* 2005; 26: 65-69.



# ЛОДИКСЕМ®

Етилметилгідроксипіридину сукцинат



## КАРДІОПРОТЕКТОР З ЕФЕКТОМ ДЕННОГО ТРАНКВІЛІЗАТОРА<sup>1</sup>

### Скорочена інструкція для медичного застосування

**Склад:** 1 мл розчину містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50,0 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТХ N07X X. **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкових травм; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; легкі когнітивні порушення атеросклеротичного генезу; тривожні розлади при невротичних і невротоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби), у складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням невротоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт), у складі комплексної терапії. **Протипоказання.** Гостра печінкова або ниркова недостатність, підвищена індивідуальна чутливість до препарату, дитячий вік, вагітність, період годування груддю. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Суворо контрольованих клінічних досліджень безпеки застосування препарату в період вагітності та годування груддю не проводилося, тому Лодиксем не застосовують у цей період. **Спосіб застосування та дози.** Лодиксем призначають внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струминно, краплинно). Дози підбирають індивідуально. При інфузійному способі введення препарат слід розводити у фізіологічному розчині натрію хлориду (200 мл). Струминно Лодиксем вводять повільно протягом 5–7 хвилин, краплинно – зі швидкістю 40–60 крапель за 1 хвилину. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 1200 мг. При гострих порушеннях мозкового кровообігу Лодиксем призначають у комплексній терапії в перші 10–14 днів внутрішньовенно краплинно дорослим по 200–500 мг 2–4 рази на добу, потім внутрішньом'язово по 200–250 мг 2–3 рази на добу протягом 2 тижнів. При черепно-мозковій травмі та наслідках черепно-мозкових травм Лодиксем застосовують протягом 10–15 днів шляхом внутрішньовенного краплинного введення по 200–500 мг 2–4 рази на добу. При дисциркуляторній енцефалопатії у фазі декомпенсації Лодиксем слід призначати внутрішньовенно струминно або краплинно в дозі 200–500 мг 1–2 рази на добу протягом 14 днів. Потім препарат вводять внутрішньом'язово по 100–250 мг на добу протягом наступних 2 тижнів. Для курсової профілактики дисциркуляторної енцефалопатії препарат дорослим вводять внутрішньом'язово по 200–250 мг 2 рази на добу протягом 10–14 днів. При легких когнітивних порушеннях у хворих літнього віку та при тривожних станах препарат призначають внутрішньом'язово в дозі 100–300 мг на добу протягом 14–30 днів. При гострому інфаркті міокарда в складі комплексної терапії Лодиксем вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом 14 днів на тлі традиційної терапії інфаркту міокарда, що включає нітрати, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тромболітики, антикоагулянти та антиагреганти засоби, а також симптоматичні засоби за показаннями. У перші 5 днів для досягнення максимального ефекту бажане внутрішньовенне введення Лодиксему, в наступні 9 днів можливе внутрішньом'язове введення препарату. Внутрішньовенне введення

препарату проводять шляхом повільної краплинної інфузії (щоб уникнути побічних ефектів) на 0,9 % розчині хлориду натрію або 5 % розчині декстрози (глюкози) в об'ємі 100–150 мл протягом 30–90 хв. За необхідності можливе повільне струминне введення препарату протягом не менше 5 хвилин. Введення Лодиксему (внутрішньовенне або внутрішньом'язове) здійснюють 3 рази на добу, через кожні 8 годин. Добова терапевтична доза становить 6–9 мг на 1 кілограм маси тіла на добу, разова доза становить 2–3 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг, разова – 250 мг. При відкритокутовій глаукомі різних стадій у складі комплексної терапії Лодиксем вводять внутрішньом'язово в добовій дозі 100–300 мг 1–3 рази на добу протягом 14 днів. При абстинентному алкогольному синдромі Лодиксем вводять у дозі 200–500 мг внутрішньовенно краплинно або внутрішньом'язово 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів. При гострій інтоксикації антипсихотичними засобами дорослим препарат вводять внутрішньовенно в дозі 200–500 мг на добу протягом 7–14 днів. При гострих гнійно-запальних процесах черевної порожнини (гострий некротичний панкреатит, перитоніт) препарат призначають у першу добу як у передопераційний, так і в післяопераційний період. Дози залежать від форми та тяжкості захворювання, поширеності процесу, варіантів клінічного перебігу. Відміну препарату потрібно проводити поступово, тільки після стійкого позитивного клінічно-лабораторного ефекту. При гострому набряковому (інтерстиціальному) панкреатиті Лодиксем призначають дорослим по 200–500 мг 3 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) та внутрішньом'язово. Легкий ступінь тяжкості некротичного панкреатиту: по 100–200 мг 3 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) та внутрішньом'язово. Середній ступінь тяжкості: дорослим – по 200 мг 3 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду). Тяжкий перебіг: у пульс-дозуванні 800 мг у першу добу при дворазовому введенні, далі – по 200–500 мг 2 рази на добу з поступовим зниженням добової дози. Дуже тяжкий перебіг: у початковій дозі 800 мг на добу до стійкого купірування прояву панкреатогенного шоку, після стабілізації стану – по 300–500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно краплинно (в ізотонічному розчині натрію хлориду) з поступовим зниженням добової дози. **Діти.** Суворо контрольованих клінічних досліджень безпеки застосування препарату дітям не проводилося, тому Лодиксем не застосовують цієї категорії пацієнтів. **Передозування.** При передозуванні можлива сонливість. Лікування – дезінтоксикаційна терапія. **Побічні реакції.** Рідко – нудота, сухість слизової оболонки рота, алергічні реакції, сонливість, порушення процесу засинання, відчуття тривоги, емоційна реактивність, дистальний гіпергідроз, головний біль, порушення координації, підвищення артеріального тиску, зниження артеріального тиску. **Упаковка.** По 2 мл по 5 ампул в контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в паці; по 5 мл по 5 ампул в контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм». Р. П. МОЗ України UA/16708/01/01 від 03.01.2019.

1. Пожилова О. В. та співавт. "Фармакодинаміка та клінічне використання препаратів на основі гідроксипіридину", вісник Смоленської державної медичної академії, №3, 2013

