

УДК 615+616-085+613.644

Ященко Д. А.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІБРАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ДУ «Український НДІ промислової медицини» (м. Кривий Ріг)

dmytrandr@gmail.com

Вступ. Незважаючи на тенденцію до зниження рівня захворюваності вібраційною хворобою, дана патологія стабільно посідає третє за поширеністю місце в структурі професійних захворювань в Україні. Щорічно реєструється від 240 до 515 випадків захворювання на вібраційну хворобу. На вібраційну хворобу припадає від 3% до 8% усієї професійної патології у країні в цілому [11]. Згідно оціночного показника DALY хворий на вібраційну хворобу в середньому втрачає 10,8 років свого життя, а ВВП України в середньому недоотримує 36503 доларів США на одного хворого [6]. Подібна ситуація зумовлює велику кількість хворих на вібраційну хворобу, які потребують адекватної медичної допомоги. В довідковій та учбовій літературі часто можна зустріти застарілі рекомендації щодо лікування вібраційної хвороби (ВХ). В той же час за останні роки накопичений досить суттєвий досвід щодо лікування ВХ, судинних та неврологічних порушень, який потребує обговорення та узагальнення.

Мета дослідження. Висвітлити та узагальнити сучасний досвід фармакотерапії ВХ, виявити найбільш перспективні напрямки досліджень цієї проблеми, визначити пріоритетні для вивчення фармакологічні препарати.

Об'єкт і методи досліджень. Пошук проводився у наступних літературних джерелах: електронний каталог НБУВ; державна електронна бібліотека з питань безпеки виробництва, охорони та гігієни праці; наукова бібліотека eLibrary; електронна бібліотека російської державної наукової бібліотеки (документи у вільному доступі); текстова база даних PubMed; пошукова система Google Scholar; пошукова система Microsoft Academic, база даних ScienceDirect (документи у вільному доступі); електронна бібліотека Cochrane Library; науковий портал Researchgate. Пошук проводився українською, англійською та російською. Були використані наступні ключові слова: російська мова – «вибрационная болезнь», «лечение вибрационной болезни», «вибрационная патология», «общая вибрация», «локальная вибрация»; українська мова – вібраційна хвороба, лікування вібраційної хвороби, загальна вібрація, локальна вібрація; англійська мова – «vibration white finger (VWF)», «hand-arm vibration syndrome (HAVS)», «vibration injuries», «vibration disease», «vibratory disease», «hand-arm vibration syndrome treatment», «local vibration», «whole-body vibration», «general vibration». Перевага надавалася дослідженням останніх 10-15 років. Також проводився пошук оглядів, мета-аналізів та великих контрольованих досліджень присвячених лікуванню аналогічних синдромів при інших захворюваннях. Крім зазначених вище

електронних ресурсів пошук проводився у бібліотеці Українського НДІ промислової медицини.

Результати досліджень та їх обговорення. Базовими компонентами будь якого лікування є етіологічний, патогенетичний та симптоматичний. Логічним етіологічним лікуванням ВХ є ізолювання хворого від впливу вібрації, холоду та фізичного перенапруження. Усі інші методи відносяться до патогенетичного та симптоматичного лікування.

За останні десятиріччя бурхливого розвитку доказової медицини накоплені суттєвий досвід лікування неврологічних порушень. У даному ракурсі виникає питання: наскільки традиційне лікування вібраційної хвороби співвідноситься із сучасними науковими даними.

Для лікування вібраційної хвороби переважно застосовуються наступні групи медикаментозних засобів: вазоактивні препарати, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), препарати антиоксидантної та метаболічної терапії, антиконвульсанти, антидепресанти, тощо.

Щодо препаратів антиоксидантної та нейрометаболическої терапії, то суттєва доказова база накопичена щодо застосування альфа-ліпоєвої кислоти (надалі АЛК). У знайдених дослідженнях хворі приймали АЛК у стандартній дозі 600 мг на добу від 21 до 100 днів та приймало участь від 60 до 118 пацієнтів. АЛК у комплексному лікуванні вегетативно-сенсорної полінейропатії при ВХ сприяла зростанню швидкості проведення нервових імпульсів та покращенню вібраційної чутливості. Найкращий ефект спостерігався на ранніх стадіях захворювання [14]. Використання препаратів альфа-ліпоєвої кислоти у фармакотерапії хворих із ВХ покращило стан метаболічного гомеостазу та стимулювало систему антиоксидантного захисту [12]. Крім того включення АЛК у лікування ВХ підвищило ефективність фармакотерапії больового синдрому та більш ефективно покращило суб'єктивний стан хворих у порівнянні з базовою терапією без АЛК [2]. З позиції доказової медицини альфа-ліпоєва кислота є відносно дослідженим препаратом, який показав деяку ефективність в лікуванні периферичної діабетичної полінейропатії. Згідно висновками дослідників поки що не можна сказати чи є клінічний ефект від застосування АЛК значимим. Необхідні подальші дослідження, присвячені більш довгостроковому прийому альфа-ліпоєвої кислоти [31].

Одним із потенційних препаратів для лікування ВХ є актовегін. За останні роки у відкритих джерелах не було знайдено досліджень присвячених саме ВХ, однак нещодавно було опубліковано результати мультицентрового рандомізованого плацебо-контр-

ольованого дослідження ARTEMIDA, що вивчало ефективність актовегіну у реабілітації пацієнтів після ішемічного інсульту. У дослідженні приймали участь 503 пацієнта, які були рандомізовані на дві групи: одній вводили актовегін, іншій плацебо. Актовегін вводився у дозі 2000 мг на добу внутрішньовенно протягом 20 днів з подальшим прийомом перорально 1200 мг на добу протягом 6 місяців, після чого прийом актовегіну та плацебо був призупинений, а пацієнтів спостерігали ще 6 місяців. Результати дослідження свідчать, що пацієнти, які приймали актовегін показали статистично значиме покращення когнітивних функцій у порівнянні з пацієнтами, що приймали плацебо. Згідно висновкам дослідників актовегін може бути корисним у даній категорії пацієнтів, але потребує подальших досліджень, профіль безпеки препарату відповідає заявленому [21]. Крім того актовегін показав можливу ефективність при лікуванні діабетичної полінейропатії у подвійному сліпому контрольованому дослідженні. Пацієнтам вводили актовегін спочатку ін'єкційно 2000 мг на добу, у подальшому перорально 1800 мг на добу протягом 160 днів. Згідно висновку дослідників проведено лікування суттєво покращило клінічний стан хворих [36]. Враховуючи потенційну здатність впливати на спільні ланки патогенезу зазначеної вище патології і ВХ, такі як нейроцистострофія, ішемія та гіпоксія, актовегін може бути корисним у лікуванні ВХ, як для терапії церебрального ангіодистонічного синдрому, так і при ураженні периферичної нервової системи. Результати опублікованих досліджень досить обнаділиві, однак, враховуючи заявлений конфлікт інтересів від деяких авторів обох досліджень, а також той факт, що вони були проведені за кошти компанії виробника, актовегін потребує подальшого незалежного дослідження, в тому числі як засобу ад'ювантної терапії при ВХ.

Одним із засобів ад'ювантної терапії є також вітаміни групи В. Згідно знайдених досліджень вітаміни групи В потенційно здатні покращувати анальгетичний ефект диклофенаку. Комбінація вітамінів В і диклофенаку показала статистично кращу здатність зменшувати больовий синдром ніж монотерапія диклофенаком не тільки у пацієнтів з болем в спині, але і у пацієнтів з гострим болем після переломів нижніх кінцівок та подальшого хірургічного втручання. При цьому, різниці в безпеці між обома методами не виявлено. Маються експериментальні дані про потенційну ефективність вітамінів групи В у лікуванні діабетичної полінейропатії та нейропатичного болю. У деяких дослідженнях вітаміни групи В показали здатність зменшувати алодінію, гіпералгезію, покращувати нервову провідність у пацієнтів з діабетом та з індукованою констрикцією інфраорбітального нерву. Слід зазначити, що здатність потенціювати анальгетичний ефект диклофенаку спостерігалась навіть при нетривалому прийомі вітамінів групи В (3 дні для пацієнтів з болем у спині та 2 доби у пацієнтів з гострим болем після переломів нижніх кінцівок). Лікування ж діабетичної полінейропатії потребує більш тривалого часу (хоча б 7-9 днів), вітаміни групи В показали свою ефективність при даній патології тільки при неодноразовому прийомі [18,25,30,33]. Також,

маються дані щодо ефективності вітамінів групи В при лікуванні алкогольної поліневропатії. Пацієнти приймали вітаміни протягом 12 тижнів і даний лікарський засіб продемонстрував значно ефективніше покращення стану пацієнтів у порівнянні із плацебо [32]. Враховуючи потенційну здатність вітамінів групи В покращувати анальгетичний ефект НПЗП та антиконвульсантів при різноманітних больових синдромах та ураженнях периферичної нервової системи, можна зробити висновок, що традиційне призначення вітамінів групи В при вібраційній хвороби може бути патогенетично обґрунтованим та узгоджується із даними останніх досліджень. Однак, незважаючи на багаторічний досвід призначення, у порівнянні з іншими лікарськими засобами для лікування больового синдрому та патології периферичної нервової системи, наприклад, такими як НПЗП, вітаміни групи В є досить мало дослідженими та потребують подальшого поглибленого вивчення. Залишаються досить невивченими питання дозування, комбінації, тривалості прийому, також постає питання якому саме вітаміну групи В треба віддавати перевагу при різній патології. Також, у відкритих джерелах не було знайдено досліджень присвячених поглибленому вивченню вітамінів групи В на неврологічні порушення при вібраційній хворобі.

Ефективна терапія болю в спині є невід'ємною частиною успішного лікування вібраційної хвороби, загальноприйнятим стандартом лікування якого на даний час є нестероїдні протизапальні засоби [3]. Слід пам'ятати, що НПЗП можуть викликати небажані побічні дії, такі як: ульцерогенний ефект, як наслідок, шлунково-кишкові кровотечі; підвищення артеріального тиску у пацієнтів з гіпертонічною хворобою; підвищення ризику виникнення серцево-судинної катастрофи, тощо. Особливо обережно НПЗП треба призначати пацієнтам похилого віку, пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями та пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунку та ДПК, гастродуоденіти, тощо). Такі хвороби, як гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунку та ДПК у період загострення є протипоказаннями щодо призначення НПЗП. На даний момент загальноприйнятою практикою є призначення пацієнтам із групи ризику інгібіторів протонної помпи спільно з НПЗП з метою зменшення ризику гастро-інтестинальних ускладнень. Однак, треба, мати до уваги, що, згідно сучасних досліджень НПЗП можуть викликати не тільки ураження шлунково-кишкового тракту але і декомпенсацію серцево-судинних захворювань. Згідно останніх рекомендацій європейської асоціації кардіологів взагалі рекомендується уникати призначення не аспіринових НПЗП пацієнтам з високим кардіоваскулярним ризиком та встановленим кардіо-васкулярним захворюванням [34,35]. Дана проблема особливо гостро стосується пацієнтів з вібраційною хворобою, які мають підвищений ризик серцево-судинної катастрофи та, як правило, супутню гіпертонічну хворобу [13]. Неоднозначним також залишається питання про вибір НПЗП. Згідно останніх досліджень диклофенак, котрий багато років вважався за золотий стандарт, здатен підвищувати ризик серцево-судинної ката-

строфи не менш ніж коксиди. Тим не менш, НПЗП відрізняються значною гетерогенністю щодо гастро-інтестинального та серцево-судинного ризику. Низький серцево-судинний ризик мають напроксен та ібупрофен, однак дані препарати мають високий ризик гастро-інтестинальних порушень. Коксиди навпаки мають високий серцево-судинний ризик. Досить перспективним в плані балансу гастро-інтестинальних та серцево-судинних ризиків виглядає мелоксикам, який продемонстрував значно нижчий ризик виникнення гастроінтестинальних порушень у порівнянні з диклофенаком, а також низький комбінований (ренальний, кардіальний, судинний) ризик, який є переважно судинним [16,20,22,34].

Невропатичний компонент больового синдрому при вібраційній хвороби вимагає призначення антиконвульсантів та/або антидепресантів. Із групи антидепресантів найбільшу ефективність у лікуванні больового синдрому показали трициклічні антидепресанти, зокрема амітриптілін. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну менш ефективні в терапії болю, однак, враховуючи низку протипоказань та побічні ефекти трициклічних антидепресантів, призначення СЮЗС може бути доцільним у груп хворих з поганою переносимістю трициклічних антидепресантів [3]. З антиконвульсантів для лікування невропатичного болю при ВХ часто використовуються габапентин та прегабалін [4]. Дані антиконвульсанти разом із трициклічними антидепресантами рекомендуються як препарати першого ряду для лікування нейропатичного болю. Досить ефективними засобами при лікуванні невропатичного болю при компресійних невропатіях та радикулопатіях є периневральні та епідуральні ін'єкції кортикостероїдів. Дані медичні маніпуляції показали здатність швидко зменшувати невропатичний біль з тривалістю ефекту до 3 місяців [17]. Що стосується лікування саме професійної полінейропатії при ВХ, то найбільш дослідженим препаратом виявився габапентин, який показав значну ефективність при лікуванні нейропатичного больового синдрому. Покращення спостерігалось за всіма шкалами Мак-Гілловського больового опитувальника, крім цього покращились загальні показники ЕНМГ у хворих. У дослідженні приймало участь 50 пацієнтів. Хворі приймали габапентин у дозуванні відповідно 300 та 600 мг перший та другий день та 900 мг у подальшому. Курс лікування склав два тижні [8].

Застосування антихолінергічних препаратів може бути доцільним у пацієнтів з ВХ і тунельними невропатіями. Знайдене дослідження показало високу розповсюдженість тунельних невропатій у пацієнтів з ВХ, відповідно $33,6 \pm 4,2$ % у пацієнтів, що зазнавали дії локальної вібрації та $16,5 \pm 3,6$ % у пацієнтів, що наражалися на дію загальної вібрації. Медикаментозна терапія з включенням іпідакрину у даної категорії пацієнтів показала більш високу ефективність у порівнянні з базовою терапією [9]. Поки що не можна сказати, чи доцільне рутинне призначення антихолінергічних препаратів у пацієнтів із полінейропатією при ВХ без компресійних невропатій та парезів.

Одним із ключових ланок патогенезу ВХ є судинні порушення. В довідкових джерелах часто можна зустріти рекомендацію застосовувати для лікування судинних порушень (далі СП) холінолітики та гангліоблокатори [1]. Однак протипоказання, складність підбору дози, значна побічна дія, та, як наслідок, можливе зниження комплаєнсу ставлять питання про доцільність застосування даних груп препаратів при наявності доказів ефективності більш безпечних та сучасних лікарських засобів.

Широко застосовуваним препаратом для лікування СП є пентоксифілін. Деякі дослідження показали здатність даного препарату знижувати в'язкість крові і плазми, стимулювати фібриноліз, збільшувати еластичність еритроцитів і зменшувати активацію нейтрофілів. Існуючі дослідження свідчать про перспективність пентоксифіліну як препарату для зниження кардіоваскулярного ризику та лікування судинних захворювань. Однак, більшість досліджень присвячених пентоксифіліну надто малі, щоб показати статистично значимі результати. Для підтвердження лікувальних ефектів пентоксифіліну потрібне проведення об'ємного контрольованого рандомізованого дослідження. Також, згідно даних кокрейновських оглядів на даний момент недостатньо доказів ефективності пентоксифіліну при ішемічному інсульті [27]. Таким чином, незважаючи на багаторічну практику застосування пентоксифіліну цей препарат потребує більш солідної доказової бази. Не є виключенням і вібраційна хвороба. Хоча у знайденому дослідженні пентоксифілін показав значну ефективність, у ньому приймало участь лише 20 хворих, які приймали пентоксифілін протягом 28 днів [24].

Схожа ситуація і щодо іншого популярного для лікування ВХ препарату ксантинолу нікотината. Більшість досліджень присвячених цьому препарату датується роками минулого сторіччя та включають надто малу кількість хворих. Досліджень присвячених застосуванню ксантинолу нікотината у пацієнтів з ВХ у відкритих джерелах за останні десятиріччя знайдено не було. Однак, ксантинолу нікотинат показав ефективність у лікуванні облітеруючого захворювання периферичних судин в невеликому плацебо-контрольованому дослідженні. Ксантинолу нікотинат допоміг 24 пацієнтам із 33. Плацебо допоміг 4 пацієнтам із 33. Найпоширенішим побічним ефектом було почервоніння шкіри деякий час після прийому медикаменту [19]. Таким чином, незважаючи на великий досвід застосування пентоксифіліну та ксантинолу нікотинату, з позиції доказової медицини вони залишаються досить мало дослідженими.

Для лікування судинних порушень при ВХ деякі дослідники пропонують антагоністи кальцієвих каналів [23]. Антагоністи кальцію дігідропірідинового ряду широко використовуються для лікування синдрому Рейно та судинних порушень при інших захворюваннях, наприклад, склеродермії. Накопичена суттєва доказова база щодо даної категорії медикаментів, вони часто рекомендуються як препарати першого ряду для лікування вазоспазму. Найбільш досліджений у даному плані ніфедипін. Даний препарат показав здатність зменшувати частоту та

тривалість періодів вазоспазму [26,28]. Було знайдено декілька досліджень присвячених саме застошуванню антагоністів кальцію при вібраційній хворобі: експериментальне підтвердження ефективності ніфедіпіну та дослідження присвячене ролі обміну кальцію в патогенезі ВХ та впливу на нього вазоактивних препаратів. В експерименті було продемонстровано кардіопротективний ефект ніфедіпіну у кроликів що зазнавали дії загальної вібрації [5,10]. У відкритих джерелах було знайдено клінічне дослідження, яке вивчало ефективність антагоністів кальцію при ВХ. В даному дослідженні приймало участь 405 пацієнтів із вібраційною хворобою від дії локальної вібрації. Було продемонстровано значний вклад порушень обміну іонів кальцію та системи антиоксидантного захисту в патогенезі вібраційної хвороби. Досліджувались наступні препарати із групи антагоністів кальцію: ніфедіпін, верапаміл та ділтіазем у порівнянні із традиційним лікуванням (ксантинолу нікотинат, седативні препарати, гангліоблокатори, біостимулятори, вітаміни групи В (В6, В12), фізіотерапевтичні процедури). Також досліджувався сумісний вплив ніфедіпіну та унітіолу. Включення антагоністів кальцію у традиційну схему лікування значно покращило клінічні показники. При включенні в терапевтичний комплекс антагоністів кальцію, позитивний результат досягався в 75,5 % ($p < 0,05$) випадків, у разі поєднаного використання ніфедіпіну і унітіолу – в 83,4 % ($p < 0,01$), проти 59,2 % – при традиційному лікуванні. Найпомітніший ефект щодо редукції симптомів ВХ продемонстрував ніфедіпін. Ділтіазем продемонстрував позитивний вплив на функцію міокарда, а ніфедіпін діяв переважно на периферичні судини. Верапаміл продемонстрував менший клінічний ефект ніж ніфедіпін і ділтіазем [7]. На думку автора антагоністи кальцію є найперспективнішими препаратами для лікування судинних порушень при ВХ. Залишаються маловивченими вплив антагоністів кальцію на церебральний ангіодистонічний синдром та особливості застосування антагоністів кальцію при ВХ від дії загальної вібрації, в клініці якої даний синдром відіграє суттєву роль.

Досить перспективними для лікування судинних порушень при ВХ є також препарати простаноїдів. Більшість досліджень присвячено препарату ілопрост. Даний лікарський засіб застосовується у пацієнтів з облітеруючими захворюваннями. При застосуванні даного препарату заявлений подвійний ефект – покращення мікроциркуляції та вазодилатація. Крім того препарати простаноїдів демонструють трофічний ефект та сприяють загоєнню трофічних виразок [28]. Що стосується ВХ, то було знайдено тільки одна публікація про окремий клінічний випадок. Було продемонстровано клінічну ефективність ілопросту у пацієнта з тяжкою вібраційною хворобою та приступами вазоспазму. Ілопрост продемонстрував значний судинно-розширюючий ефект та покращення мікроциркуляції, підтверджені інструментально та клінічно, також ілопрост сприяв загоєнню виразок [29]. Застосування та дослідження цієї групи препаратів, на жаль, обмежується їх високою вартістю, побічною дією, необхідністю госпіталізації та ретельного моніторингу стану пацієнта,

однак, може бути доцільним для лікування особливо тяжких судинних порушень при ВХ, що резистентні до інших препаратів [3].

Цікаві результати були отримані при експериментальному дослідженні бетагістину гідрохлориду. Дослідження проводилось на кроликах які зазнавали дії загальної вібрації. Отримані результати свідчили, що загальна вібрація викликала уповільнення локального мозкового кровообігу, а бетагістін зменшував це уповільнення [15]. Таким чином, бетагістін, можливо, є перспективним препаратом для корекції церебрального ангіодистонічного синдрому викликаного вібрацією, але потребує подальшого об'ємного клінічного дослідження.

Зважаючи на кількість і об'єм досліджень, знайдених в відкритих джерелах, можна зробити висновок, що лікування вібраційної хвороби є досить мало дослідженою сферою. Більшість досліджень є контрольованими, однак більшість авторів не вказували чи була проведена процедура рандомізації та осліплення. Традиційне лікування вібраційної хвороби, представлене в учбовій літературі потребує ретельного перегляду та узгодження із сучасними науковими даними. Наприклад, в підручнику Артамонової в лікуванні вібраційної хвороби основна увага приділяється холінолітикам та гангліоблокаторам, однак, враховуючи, часте поєднання вібраційної хвороби із іншими хворобами серцево-судинної системи, такими як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклероз судин головного мозку, постає питання про безпеку та доцільність призначення даних груп препаратів. Дані препарати можуть спричинити коливання артеріального тиску та ортостатичну гіпотензію. Крім того, невідомо як призначення даної групи лікарських засобів впливає на ризик виникнення серцево-судинної катастрофи. Такі препарати, як пентоксифілін та ксантинолу нікотинат мають більш м'яку дію, однак, дані препарати, незважаючи на великий досвід застосування та деякі дані про клінічну ефективність, залишаються досить невивченими з точки зору доказової медицини. Пентоксифілін та ксантинолу нікотинат потребують проведення широкомасштабних контрольованих рандомізованих досліджень. Застосування препаратів простаноїдів обмежується їх високою вартістю і побічною дією. На думку автора, застосування простаноїдів доцільно при особливо тяжких судинних порушеннях, якщо інші засоби терапії було вичерпано. Загальноприйнятим стандартом лікування вазоспазму та синдрому Рейно на даний момент є антагоністи кальцію, переважно дігідропірідинового ряду. Дані препарати, зокрема ніфедіпін та ділтіазем показали значну ефективність в лікуванні вібраційної хвороби від дії локальної вібрації [7]. Ніфедіпін та ділтіазем можна рекомендувати як препарати вибору для лікування судинних порушень при ВХ. Ураження периферичної нервової системи є одним із складових патогенезу вібраційної хвороби. Як наслідок, невропатичний компонент займає вагомую частку у больовому синдромі при ВХ. Подібна ситуація зумовлює необхідність включення антидепресантів та антиконвульсантів у терапію ВХ. Найбільш суттєва доказова база накопичена щодо амітриптіліну,

габapентину та прегабаліну. Дані лікарські засоби можна рекомендувати як препарати першої лінії при терапії невропатичного болю при ВХ. НПЗП рекомендується призначати при наявності болю в спині та патології кістково-м'язової системи. НПЗП слід призначати з обережністю у пацієнтів із хворобами шлунку та кишківника, а також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. У зв'язку із сучасними даними про негативний вплив неаспіринових НПЗП на ризик серцево-судинної катастрофи підіймається питання про доцільність призначення даної групи препаратів у пацієнтів із хворобами серцево-судинної нервової системи. Однак, на думку автора, здатність больового синдрому негативно впливати на якість життя хворих, не дозволяє взагалі виключити прийом НПЗП у даної категорії хворих. Водночас слід відмовитися від призначення НПЗП у пацієнтів із тяжкою гастро-інтестинальною та серцево-судинною патологією навіть в період ремісії. Вибір НПЗП диктується балансом між гастро-інтестинальним та серцево-судинним ризиками. Щодо засобів нейрометаболічної терапії найбільш перспективними виглядають альфа-ліпоєва кислота, актовегін та вітаміни групи В. Дослідження даної групи препаратів ускладнюється важкістю оцінки отриманого результату та, як правило, необхідністю тривалого безперервного прийому. На даний час актовегіну не вистачає незалежних досліджень. Вітаміни групи

та альфа-ліпоєва кислота показують деяку ефективність в лікуванні периферичної полінейропатії та нейропатичного болю, але потребують подальших досліджень. Залишаються мало вивченими особливості призначення вітамінів групи В, такі як дозування, комбінування та тривалість прийому. Однак, узагальнюючи вже існуючі дані можна рекомендувати дані засоби як препарати ад'ювантної терапії. Застосування антихолінергічних препаратів, таких як іпідакрин, доцільно при наявності тунельних невропатій та парезів. Бетагістін показав деяку ефективність в корекції церебрального ангіодистонічного синдрому в експерименті, однак потребує подальшого широкомасштабного клінічного дослідження.

Висновки. На даний момент не існує загальноприйнятої схеми лікування ВХ яка б включала в себе сучасний досвід доказової медицини. Пріоритети вибору лікарських засобів для лікування ВХ потребують оновлення. Найбільш перспективними препаратами фармакологічними препаратами для лікування ВХ та подальшого дослідження є антагоністи кальцію, простаноїди, габapентин, прегабалін, амітриптілін, альфа-ліпоєва кислота, актовегін, вітаміни групи В. Залишаються також невідомими особливості призначення НПЗП у даної категорії хворих в ракурсі ризику виникнення серцево-судинної катастрофи.

Література

1. Artamonova V.G. Professionalnye bolezny: Uchebnyk. 4-e izd., pererab. i dop. / V.G. Artamonova, N.A. Mukhin. – Moskva: Meditsina, 2004. – 480 s.
2. Artamonova V.G. Primenenie preparata tioplepta (tioktovaia kislota) v kombinirovannoi terapii vibratsionnoi bolezni / V.G. Artamonova, E.L. Lashina // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2011. – № 1. – S. 78-81.
3. Babanov S.A. Vibratsionnaia bolezni. Optimizatsiia diahnosticheskikh i lechebnykh meropriatii: Monografiia [Electronic resource] / S.A. Babanov, N.V. Vakurova, T.A. Azovskova. – Samara: HBOU VPO SamHMu: OOO «Ofort», 2012. – 158 s. : il. – Access mode: https://elibrary.ru/download/elibrary_24829196_25548074.pdf (last access 09.06.2017).
4. Babanov S.A. Osobennosti farmakoterapii bolevoho sindroma pri vibratsionnoi bolezni [Electronic resource] / S.A. Babanov, T.A. Azovskova, N.E. Lavrenteva // Lechashchii vrach. – 2017. – № 3. – S. 52. – Access mode: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436688/> (last access 09.06.2017).
5. Vorobieva V.V. Izuchenie mekhanizma kardioprotekturnogo efekta nifedipina pri vozdeistvii vibratsii u krolikov [Electronic resource] / V.V. Vorobieva, N.K. Mazina, P.D. Shabanov // Eksperimentalnaia i klinicheskaia farmakologiya. – 2010. – № 6. – T. 73 – S. 5-9. – Access mode: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/505/469> (last access 09.06.2017).
6. Hryniuk S.V. Otsinka shkody zdoroviu vid vibratsiinoi khvoroby vid zahalnykh vibratsii za intehralnym otsinochnym pokaznykom DALY / S.V. Hryniuk, P.S. Bazovkin, T.D. Matviichuk, V.O. Hryniuk // Visnyk problem biologii i medytsyny. – 2016. – № 2. – S. 284-287.
7. Kapustnyk V.A. Klinichni, patohenetichni i terapevtychni aspekty suchasnoho perebihu vibratsiinoi khvoroby yak patolohii klitynnykh membran: avtoref. dys... d-ra med. nauk: 14.01.02 / V.A. Kapustnyk. — Khark. derzh. med. un-t. – Kh., 1999. – 33 s.
8. Kartapol'tseva N.V. Effektivnost gabapentina v lechenii professionalnoi polinevropatii / N.V. Kartapol'tseva, D.V. Rusanova, O.L. Lakhman // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2011. – № 1. – S. 88-90.
9. Kiriakov V.A. Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniia tunnelnykh nevropatii verkhnykh konechnosti u hornorabochikh pri vibratsionnoi patologii / V.A. Kyriakov, A.V. Zhehlova, A.F. Aliev [i dr.] // Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya. – 2011. – № 1. – S. 34-38.
10. Kostiuik I.F. Rol vnutrikletochnoho obmena kaltsiia v razvitii vazospasticheskikh reaktsii pri vibratsionnoi bolezni / I.F. Kostiuik, V.A. Kapustnik // Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya. – 2004. – № 7. – S. 14-17.
11. Nahorna A.M. Stan profesiinoi zakhvoriuvanosti v period zakonodavchykh zmin v Ukraini / A.M. Nahorna, M.P. Sokolova, P.M. Vitte [i dr.] // Ukrainyskiy zhurnal z problem medytsyny pratsi. – 2016. – № 1 (46). – S. 3-17.
12. Poliakova L.A. Kliniko-patohenetichni aspekty perebihu polinevropatii pry vibratsiinoi khvoroby ta shliakhy yii medykamentoznoi korektsii: avtoref. dys... kand. med. nauk: 14.01.15 / L.A. Poliakova. — DU «In-t nevrologii, psikiatrii ta narkolohii AMN Ukrainy». – Kh., 2011. – 20 s.: mal., tabl.

13. Tatarovskaia N.A. Sovremennye predstavleniia o vliianii vibratsionnoi bolezni na formirovanie serdechno-sosudystykh narushenii [Electronic resource] / N.A. Tatarovskaia // Aspirantskii vestnik Povolzhia. – 2013. – № 5. – S. 72-74. – Access mode: http://www.aspvestnik.com/2013_5-6/article/15_tatarovskaya.pdf (last access 09.06.16)/
14. Cherniuk V.Y. Rannia diahnozyka ta farmakoprofilaktyka vibratsiinoi khvoroby ta veheto-sensornoj polinevropatii ruk u shakhtariv vuhilnykh shakht Iivsko-volynskoho baseinu / V.I. Cherniuk, O.O. Abrahamovych, V.V. Mazur, O.S. Peleshko // Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi. – 2014. – № 1 (38). – S. 53-59.
15. Shimkus Yu.Yu. Vliianie betagistina na mozgovoe krovoobrashchenie i kislorodnyi balans mozga pri modelirovanii deistviia obshchei vibratsii [Elektronnyi resurs] / Yu.Yu. Shymkus, Y.D. Sapegin // Medychni perspektyvy. – 2012. – T. 17, № 4. – S. 29-33. – Access mode: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2012_17_4_9. (last access 09.06.2017).
16. Asghar W. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review / W. Asghar, F. Jamali // *Inflammopharmacology*. – 2015. – Vol. 23 – P. 1-16.
17. Colloca L. Neuropathic pain [Electronic resource] / L. Colloca, T. Ludman, D. Bouhassira // *Nature reviews disease primers*. – 2017. – Vol. 3. – Access mode: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fnrdrp.2017.2> (last access 09.06.2017).
18. Corinne G. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats / G. Corinne, L.M. Mizisin, N. Austin // *Eur J Pharmacol*. – Vol. 612. – P. 41-47.
19. Davis E. Xanthinol nicotinate in peripheral vascular disease / E. Davis, H. Rozov // *Practitioner*. – 1975. – Vol. 215. – P. 793-798.
20. Goei The H.S. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee [Electronic resource] / H.S. Goei The, B. Lund, M.R. Distel, E. Bluhmki // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 1997. – № 5. – P. 283-288. – Access mode: [http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(97\)80024-6/pdf](http://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(97)80024-6/pdf) (last access: 09.06.2017).
21. Guekht A. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment [Electronic resource] / A. Guekht, I. Skoog, S. Edmundson [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – P. 1262-1270. – Access mode: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014321> (last access: 09.06.2017).
22. Hawkey C. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients / C. Hawkey, A. Kahan, K. Steinbrück [et al.] // *Br J Rheumatol*. – 1998. – № 37. – P. 937-945.
23. Heaver C. Hand-arm vibration syndrome: a common occupational hazard in industrialized countries [Electronic resource] / C. Heaver, K.S. Goonetilleke, H. Ferguson, S. Shiralkar // *The Journal of Hand Surgery*. – 2011. – Vol. 36E. – P. 354-363. – Access mode: <https://www.researchgate.net/publication/49826324> (last access 09.06.2017).
24. Kohout J. Treatment of vascular disease caused by vibration / J. Kohout, F. Hüzl, H. Bejckovč, K. Soukupovč // *Cent Eur J Public Health*. – 1995. – Vol. 3. – P. 137-138.
25. Kopruszinski C.M. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats [Electronic resource] / C.M. Kopruszinski, R.C. Reis, J.G. Chichorro // *Life Sci*. – 2012. – Vol. 9. – P. 1187-1195. – Access mode: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.025> (last access 09.06.2017).
26. Leiven T.L. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon / T.L. Leiven // *Vasc Health Risk Manag*. – 2010. – Vol. 6. – P. 167-177. – Access mode: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S4551> (last access 09.06.2017).
27. McCarty M.F. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature [Electronic resource] / M.F. McCarty, J.H. O'Keefe, J.J. DiNicolantonio // *Open Heart*. – 2016. – Vol. 3. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2015-000365> (last access 09.06.2017).
28. McMahan Z.H. Raynaud's phenomenon and digital ischemia: a practical approach to risk stratification, diagnosis and management / Z.H. McMahan, F.M. Wigley // *Int. J. Clin. Rheumatol*. – 2010. – Vol. 5. – P. 355-370.
29. Meloni M. Effectiveness of therapy with iloprost in hand-arm vibration syndrome / M. Meloni, M. Torrazza, R. Ledda // *Occupational Medicine*. – 2004. – Vol. 54. – P. 261-264.
30. Mibielli M.A. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study [Electronic resource] / M.A. Mibielli, M. Geller, J.C. Cohen [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2009. – Vol. 25. – P. 2589-2599. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.3111/13696990903246911> (last access 09.06.2017).
31. Mijnhout G.S. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Electronic resource] / G.S. Mijnhout, B.J. Kollen, A. Alkhalaf, N. Kleefstra, Henk J.G. Bilo // *Int J Endocrinol*. – 2012. – Vol. 2012. – 8 p. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/456279> (last access: 09.06.2017).
32. Peters T.J. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial [Electronic resource] / T.J. Peters, J. Kotowicz, W. Nyka [et al.] // *Alcohol Alcohol*. – 2006. – Vol. 4. – P. 636-642. – Access mode: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agi058> (last access 09.06.2017).
33. Ponce-Monter H.A. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery [Electronic resource] / H.A. Ponce-Monter, M.I. Ortiz, A.F. Garza-Hernandez [et al.] // *Pain Res Treat*. – 2012. – Vol. 2012. – 8 p. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/104782> (last access 09.06.2017).
34. Schmidt M. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology [Electronic resource] / M. Schmidt, M. Lamberts, A.M. Olsen [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – P. 1015-1023. – Access mode: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv505> (last access 09.06.2017).
35. Singh G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage [Electronic resource] / G. Singh, G. Triadafilopoulos // *Int J Clin Pract*. – 2005. – Vol. 59. – P. 1210-1217. – Access mode: <https://www.researchgate.net/publication/7585017> (last access 09.06.2017).

36. Ziegler D. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients [Electronic resource] / D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 1479-1484. – Access mode: <https://dx.doi.org/10.2337%2Fdc09-0545> (last access 09.06.2017).

УДК 615+616-085+613.644

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ВІБРАЦІЙНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Яценко Д. А.

Резюме. В статті розглянутий та узагальнений досвід останніх десятиріч щодо медикаментозного лікування вібраційної хвороби. Альфа-ліпоева кислота потенційно здатна покращувати вібраційну чутливість та відновлювати нервову провідність у пацієнтів із ВХ. Одним із засобів ад'ювантної терапії при ВХ є також вітаміни групи В. Існуючі дані свідчать про можливу здатність вітамінів групи В покращувати анальгетичний ефект НПЗП та нервову провідність. Також одним із можливих засобів ад'ювантної терапії є актовегін, який потенційно здатен покращувати клінічний стан у пацієнтів із діабетичною полінейропатією та сприяти відновленню когнітивних функцій. Пентоксифілін і ксантинола нікотинат часто рекомендуються як препарати для лікування судинних порушень, однак в плані доказової медицини дані лікарські засоби є мало-вивченими. Перспективними препаратами для лікування судинних порушень при ВХ є антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, які продемонстрували значну ефективність в лікуванні ВХ. Препарати простаноїдів також є кандидатами для лікування судинних порушень при ВХ, але висока вартість і побічна дія обмежують їх застосування. Біль у спині та патологія кістково-м'язової системи є частими синдромами при ВХ та потребують призначення НПЗП. Вибір конкретного НПЗП повинен диктуватися балансом між гастро-інтестинальним та серцево-судинним ризиками. Невропатичний компонент больового синдрому при ВХ вимагає призначення антиконвульсантів та антидепресантів. Препаратами першого ряду у даному випадку є габапентин, прегабалін та амітриптилін. Найбільш перспективними фармакологічними препаратами для лікування ВХ та подальшого дослідження є антагоністи кальцію, простаноїди, габапентин, прегабалін, амітриптилін, альфа-ліпоева кислота, актовегін, вітаміни групи В.

Ключові слова: вібраційна хвороба, лікування вібраційної хвороби, фармакотерапія ВХ.

УДК 615+616-085+613.644

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Яценко Д. А.

Резюме. В статье рассмотрен и обобщен опыт последних десятилетий по медикаментозному лечению вибрационной болезни. Альфа-липоевая кислота потенциально способна улучшать вибрационную чувствительность и восстанавливать нервную проводимость у пациентов с ВБ. Одним из средств адьювантной терапии при ВБ также являются витамины группы В. Существующие данные свидетельствуют о возможной способности витаминов группы В улучшать анальгетический эффект НПВП и нервную проводимость. Также одним из возможных средств вспомогательной терапии ВБ является актовегин, который потенциально способен улучшать клиническое состояние у пациентов с диабетической полинейропатией и способствовать восстановлению когнитивных функций. Пентоксифиллин и ксантинола никотинат часто рекомендуются как препараты для лечения сосудистых нарушений, однако в плане доказательной медицины данные лекарственные средства являются малоизученными. Перспективными препаратами для лечения сосудистых нарушений при ВХ являются антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, которые продемонстрировали значительную эффективность в лечении ВБ. Препараты простагландинов также являются кандидатами для лечения сосудистых нарушений при ВХ, но высокая стоимость и побочное действие ограничивают их применение. Боль в спине и патология костно-мышечной системы являются частыми синдромами при ВХ и нуждаются в назначении НПВП. Выбор конкретного НПВП должен диктоваться балансом между гастро-интестинальным и сердечно-сосудистым рисками. Нейропатический компонент болевого синдрома при ВБ требует назначения антиконвульсантов и антидепрессантов. Препаратами первого ряда в данном случае является габапентин, прегабалин и амитриптилин. Наиболее перспективными фармакологическими препаратами для лечения ВБ и дальнейшего исследования являются антагонисты кальция, простаноиды, габапентин, прегабалин, амитриптилин, альфа-липоевая кислота, актовегин, витамины группы В.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, лечение вибрационной болезни, фармакотерапия ВБ.

UDC 615+616-085+613.644

MODERN APPROACHES IN PHARMACOTHERAPY OF VIBRATION-INDUCED DISEASE (LITERATURE REVIEW)

Yashchenko D. A.

Abstract. Despite the tendency to reduce the incidence of vibration-induced disease, this pathology stays the third most widespread disease in the structure of occupational diseases in Ukraine.

Aim. To highlight and summarize the current experience of pharmacotherapy of the vibration induced disease, to identify the most promising directions of research of this problem. To determine the most promising pharmacological agents for further trials.

Object and methods. The search was conducted in the open electronic Ukrainian-language, Russian-language and English-language resources. The search was also conducted in the library of the Ukrainian Research Institute of Industrial Medicine.

Results. The article review and summarize the experience of recent decades of the medical treatment of vibration induced disease and related vascular and neurological syndromes. For the treatment of vibration-induced disease, the following groups of medicines are mainly used: vasoactive drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs (hereinafter NSAIDs), antioxidant drugs, anticonvulsants, antidepressants, etc. Regarding antioxidant drug therapy the significant evidence base exists for alpha-lipoic acid. Alpha-lipoic acid potentially can improve vibrational sensitivity and restore nerve conduction in patients with hand arm vibration syndrome (HAVS). One of the adjuvant pharmacological agents in pharmacotherapy of vibration-induced disease is B vitamins. Existing data indicates the potential ability of B vitamins to improve the analgesic effect of NSAIDs and to restore nerve conduction. In addition, one of the potential drugs for therapy of vibration-induced disease is actovegin, which is potentially able to improve the clinical status of patients with diabetic polyneuropathy and contribute to the restoration of cognitive function in patients after acute ischemic stroke. Pentoxifylline and xanthinol nicotinate are often recommend as drugs for the treatment of vascular disorders in patients with HAVS, but regarding evidence-based medicine, these drugs are insufficiently investigated. Pentoxifylline and xanthinol nicotinate are in need of big randomized controlled trials that will establish their clinical effectiveness. Promising drugs for the treatment of vascular disorders in the vibration-induced disease are calcium antagonists, primarily dihydropyridine series, which demonstrated significant efficacy in the treatment of vasospasm in patients with HAVS. Prostanoids are also candidates for the treatment of vascular disorders in patients with vibration-induced disease, but side effects and high price are limit their use. However, prostanoids can be useful in the treatment of hard vascular disorders, which are resistant to other drugs. Back pain and musculoskeletal disorders are frequent syndromes in patients with vibration-induced disease, which are require the use of NSAIDs. The balance between gastro-intestinal and cardiovascular risks should dictate the choice of a particular NSAID. Neuropathic component of pain syndrome in vibration-induced disease requires prescribing anticonvulsants and antidepressants. The first-line drugs in this case are gabapentin, pregabalin and amitriptyline.

Conclusion. Now does not exist generally accepted treatment of vibration-induced disease that include contemporary experience of evidence-based medicine. The priorities of choice in drugs for treatment of vibration-induced disease are in need of renewal. The most promising drugs for treatment vibration-induced disease and further studies are calcium channel blockers, prostanoids, gabapentin, pregabalin, amitriptyline, alpha-lipoic acid, actovegin, B vitamins. In addition, is unknown peculiarity of prescribing NSAIDs in patients with vibration-induced disease regarding to cardiovascular risk in these patients.

Keywords: vibration-induced disease, hand arm vibration syndrome, HAVS, vibration-induced disease treatment, hand arm vibration syndrome treatment.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 05.06.2017 року