

38. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56:355–377.
39. Ohtani H, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:574–579.
40. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11–21.
41. Mustonen J, Pasternack A, Helin H. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. *Contrib Nephrol* 1984; 40:283–291.
42. Magyarlaki T, Kiss B, Buzogany I, et al. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron* 1999; 82:127–30.
43. Pertuiset E, Liote F, Launay-Russ E, et al. Adult Henoch-Schonlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:360–367.
44. Taniguchi K, et al. Rectal cancer with paraneoplastic nephropathy: association of vascular endothelial growth factor. *Dig Surg* 2004; 21:455–457.
45. Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(2):85–95.
46. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(10):1701–12.
47. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69:2251–2260.
48. Seney FD Jr, Federgreen WR, Stein H, Kashgarian M. A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1986; 146:137–141.

Ю.О. МАТВИЄНКО

АНТИКОНВУЛЬСАНТИ – ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ ЗАГАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ

Оглядова стаття присвячена аналізу антиконвульсантів – медикаментів, що масово застосовуються у психіатрії та неврології.

Ключові слова: антиконвульсанти, нейрофармакологія, ефективність, безпека, побічні ефекти

Эта обзорная статья посвящена анализу антиконвульсантов – медикаментов, что широко используются в психиатрии в неврологии.

Ключевые слова: антиконвульсанты, нейрофармакология, эффективность, безопасность, побочные эффекты

This review article is dedicated to antiepileptic drugs – substances widely-used in the modern psychiatry and neurology.

Key words: antiepileptic drugs, neuropharmacology, efficacy, safety, side effects

1. ВСТУП

Історія антиконвульсантів, або протиепілептичних препаратів (ПЕП), розвивалася дуже звивистими шляхами — від застосування бромідів у середині 19 століття, фенобарбіталу і фенітоїну в першій половині 20 століття і до вальпроатів і карбамазепіну, котрі були (а значною мірою залишаються й досі) стандартом лікування епілепсії у 1960–1970-х роках. Новий прорив у цьому напрямку нейрофармакології почався із 1990-х років, коли було розроблено нове (третє) покоління ПЕП. І якщо ще 50 років тому медикаментозне лікування судомних синдромів було відносно простим, то нині перетворилося на дуже комплексний напрям неврології, котрий охоплює кілька десятків препаратів.

З етичних причин не проводяться плацебо-контрольовані, подвійно сліпі дослідження нових антиконвульсантів як монотерапії. Останні зазвичай ліцензуються тільки як ад'ювантні

агенти в лікуванні пацієнтів із неконтрольованою фокальною епілепсією, якщо при їх клінічному тестуванні рівень респондерів, порівняно з плацебо, становив 50% і більше. Ці дібрані групи пацієнтів не завжди репрезентують загальну популяцію епілептиків, це ж стосується застосування висновків доказової медицини щодо них. Лише в постмаркетингових дослідженнях виявляють довготермінові побічні ефекти ПЕП наприклад, зорові порушення при призначенні вігабатрину. Останні порівняльні дослідження свідчать, що нові антиконвульсанти як монотерапія є абсолютно не гірші від “старіших” препаратів, що привело до перегляду дуже багатьох моментів їх ліцензування.

2. ІНІЦІАЦІЯ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ

Вибір ПЕП після встановлення діагнозу епілепсії є досить комплексним, проводиться разом із фахівцем із цієї хвороби, на нього впливають вік хворого, наявність коморбідних станів, ймовірність поліпрагмазії чи вагітності, специфічна епілептична нозологія. Разом з тим існує певний алгоритм щодо бажаних антиконвульсантів для ініціальної монотерапії, котрий залежить від того, чи судоми фокальні, чи генералізовані (табл. 1). Цікаво, що результати останнього багатоцентрового дослідження SANAD дають підставу думати, що ламотриджин є не гіршим за ефективністю і краще переноситься, ніж карбамазепін, у монотерапії фокальної епілепсії, тому, ймовірно, його можна вважати ліпшим вибором. Вальпроати досі залишаються найкращим препаратом при генералізованій епілепсії з погляду ефективності й переносимості.

Таблиця 1. Препарати, що найчастіше застосовуються в лікуванні епілепсії за даними Національного інституту клінічної ефективності Великобританії (2004 р., перегляд 2011 р.).

ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНІЙ ЕПІЛЕПСІЇ	ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ФОКАЛЬНІЙ ЕПІЛЕПСІЇ
Агенти першого ряду	Агенти першого ряду
Вальпроати* Етосуксимід (при абсансах) Ламотриджин (може ініціювати міоклонії у високих дозах) Карбамазепін (може погіршувати абсанси або міоклонії) Топірамат	Карбамазепін (або окскарбазепін) Ламотриджин Вальпроати* Топірамат
Агенти другого ряду	Агенти другого ряду
Леветирацетам Клобазам Окскарбазепін	Леветирацетам Фенітоїн (у невідкладних ситуаціях) Тіагабін Габалентин Клобазам
*По можливості слід уникати в жінок репродуктивного віку.	

Тривали досить довгі дискусії, чи слід починати терапію ПЕП після першого неспровокованого нападу — з цією проблемою стикається багато клініцистів. Заспокійливі висновки надійшли із дослідження MESS, які засвідчили, що ініціація медикаментозного лікування після першого приступу знижує частоту рецидиву протягом наступних 2 років, але не впливає на рівень довготермінових ремісій і не призводить до зниження показників раптової нез'ясованої смерті порівняно з відтермінованим лікуванням (після двох та більше приступів). У подальших дослідженнях ідентифіковано три фактори, асоційовані з високим ризиком епілептичного рецидиву, котрі потребують невідкладного лікування, — наявність неврологічного захворювання, патологічні зміни на електроенцефалограмі (ЕЕГ) і наявність двох та більше ініціальних нападів. Перший приступ завжди потребує консультації невролога,

але наявність вищезгаданих чинників має насторожити загального лікаря щодо невідкладного скерування пацієнта у спеціалізований стаціонар.

Якщо підібрана ефективна монотерапія ПЕП (часто потрібні 2–3 спроби), понад 70% хворих досягають повного контролю над нападами. У решти приступи персистують, що потребує призначення двох та більше антиконвульсантів і часто є викликом для різних лікарів, включаючи неврологів. Слід також пам'ятати, що частота помилкового діагнозу епілепсії залишається досить високою.

3. АНТИКОНВУЛЬСАНТИ І ГОСТРИЙ СТАН

Пацієнти з епілепсією нерідко потрапляють у лікарню з іншими супутніми розладами. Така ситуація вимагає негайної уваги, оскільки більшість ПЕП мають відносно короткий період півжиття, тому їх приймають 2–3 рази на день. Пропуск дози часто призводить до розвитку рефрактерного нападу або епілептичного статусу, особливо при відміні барбітуратів. У таких ситуаціях лише внутрішньовенні форми антиконвульсантів є виправданими. ПЕП, доступні для парентерального застосування, — фенітоїн, фенобарбітал, вальпроати, леветирацетам і більшість бензодіазепінів. Карбамазепін також доступний у ректальних супозиторіях швидкого вивільнення.

Аналогічна проблема виникає, коли в хворого порушена свідомість, він не ковтає або перебуває власне в епілептичному статусі. Абсолютним принципом тут є те, що пацієнт має отримати свою дозу препарату, навіть коли виникає необхідність накладати назогастральний зонд чи навіть здійснити черезшкірну гастростомію. При встановленні доступу до кишківника наступну дозу ПЕП слід прийняти негайно перед тим, як переходити на звичний режим, беручи до уваги навіть можливість її нарощення при пропуску кількох попередніх доз. Найпоширеніші антиконвульсанти доступні у вигляді розчинів, особливо це стосується фенітоїну, щодо якого немає абсолютної еквівалентності між суспензією і таблетками (90 мг суспензії = таблетка 100 мг), про що також не можна забувати.

4. ВИМІРЮВАННЯ ВМІСТУ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ — КОЛИ І ЧОМУ?

Рутинне вимірювання ПЕП у крові не обов'язкове. Дози оптимізуються на основі клінічної інформації — частоти нападів чи побічних ефектів, а не концентрації препарату в організмі. В одних пацієнтів терапевтичний контроль над приступами досягається при рівнях антиконвульсантів, нижчих від “нормальних”, інші хворі переносять концентрації препаратів без жодної токсичності при дуже високих показниках. У різних національних директивах існують чіткі показання щодо того, коли проводити моніторинг концентрації препаратів — контроль міжмедикаментозних взаємодій, підтвердження клінічної підозри щодо токсичності специфічного медикаменту, серійне вимірювання для моніторингу комплаєнтності у тяжких випадках. Винятком залишається фенітоїн — внаслідок його фармакокінетики нуль-порядку навіть мінімальні корекції дози можуть викликати значні коливання концентрації цього агента в сироватці в інтервалі 1 тижня. Разом з тим їх слід інтерпретувати у клінічному контексті.

Єдина ситуація, коли вимірювання вмісту ПЕП у крові абсолютно виправдане, — епілептичний статус за відсутності клінічної інформації про хворого. Після невідкладного внутрішньовенного болюсного застосування фенітоїну моніторинг його рівня у крові протягом 24 годин є помічним для прийняття рішення щодо оптимальної денної дози медикаменту. Поширеною причиною лікувальних невдач при епілептичному статусі є субтерапевтичні дози ліків.

5. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЛІКІВ

Побічні ефекти антиконвульсантів часто призводять до госпіталізації, тому дуже важливо їх розділяти на ефекти, типові для всіх ПЕП, і ті, що специфічні для конкретного препарату. Останні можуть бути як гострими (дозозалежні та ідіосикратичні), так і хронічними. При застосуванні більшості протиепілептичних агентів є поширеними сонливість, нудота і запаморочення — з часом або при зменшенні дози вони зменшуються.

Висип трапляється при використанні багатьох антиконвульсантів і є підставою для повільного титрування ламотриджину. Він коливається в діапазоні від легкої еритеми до

токсичного епідермального некролізу, що інколи вимагає різкої відміни препарату і навіть консультації епілептолога. Різка токсична реакція при призначенні фенітоїну, вальпроатів або карбамазепіну інколи помилково пояснюється первинним неврологічним захворюванням, особливо при розвитку атаксії і диплопії. При непереносимості карбамазепіну часто застосовують окскарбазепін. Зміни формули крові переважно очевидні при прийомі карбамазепіну, фенітоїну і вальпроатів — останні часто асоціюються із тромбоцитопенією. Похідні вальпроєвої кислоти нерідко пов'язані зі збільшенням маси тіла, втратою волосся, дрібним тремором, а також дисфункцією печінки, котра зазвичай скороминуша, але інколи прогресує до печінкової недостатності. Рідко при цьому формується енцефалопатичний синдром. ПЕП, що індукують ензими, можуть спричиняти безсимптомний ріст печінкових параметрів, котрі не свідчать про розлади цього органа і не потребують якоїсь корекції. Цікавим побічним впливом топірамату є зниження маси тіла, водночас цей препарат інколи викликає формування ниркових каменів і глаукому.

Довготермінові побічні ефекти антиконвульсантів приховані, їх тяжко виявляти. Багато з них знижують мінеральну щільність кісток, і тому лікарі повинні обережно застосовувати ПЕП у групах високого ризику (особи похилого віку, стероїд-залежні пацієнти, жінки в менопаузі). При тривалому прийомі фенітоїну часом виникають косметичні дефекти — гіпертрофія ясен, гірсутизм, а також периферичні нейропатії.

6. АНТИКОНВУЛЬСАНТИ І ВАГІТНІСТЬ

Жінки з епілепсією, котрі хочуть завагітніти, мають бути поінформовані про підвищений ризик серйозних вроджених аномалій (СВА) з боку плода на фоні епілепсії та вживання ПЕП. Згідно з сучасними доказами, вальпроати і поліпрагмазія антиконвульсантами асоціюються з найвищим ризиком таких ускладнень (відповідно, 6,2% і 6,0%); карбамазепін у цьому аспекті є ліпшим (2,2%) і мало відрізняється від фонового середньопопуляційного рівня (1–2%). Ризик СВА при застосуванні нових агентів ще точно не визначений, тому таким пацієнткам бажано приймати фолієву кислоту в добовій дозі 5 мг, щоб уникнути названих станів. Коли йдеться про вибір ПЕП у жінки дітородного віку, то вальпроатів слід уникати за всяку ціну, оптимальним вибором в цьому разі залишається ламотриджин. Якщо ж жінка-епілептик уже вагітна, то препарат бажано не змінювати, оскільки це пов'язано з підвищеним ризиком судом.

Вагітні жінки з епілепсією потребують ретельного моніторингу з боку невролога. Відмова від антиконвульсантів при цьому небажана, хоча деякі жінки з нечастими приступами можуть самовільно від них відмовлятися. Фізіологічні зміни при вагітності мають комплексний і гетерогенний вплив на обмін ПЕП, а отже, тут може бути потрібна зміна дози з паралельним моніторингом вмісту медикаментів у крові.

7. АНТИКОНВУЛЬСАНТИ І КОНТРАЦЕПЦІЯ

Найпоширенішим фармакологічним впливом антиконвульсантів (зокрема карбамазепіну, фенітоїну і фенобарбіталу) є індукція ферментів із подальшою дією на комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) (табл. 2).

Таблиця 2. Протиепілептичні препарати і комбіновані пероральні контрацептиви

Агенти, що впливають на ефективність контрацептивів	Агенти, що не впливають на ефективність контрацептивів
<p><u>Чіткий вплив (ферментна індукція)</u></p> <p>Карбамазепін Фенобарбітал Фенітоїн</p> <p><u>Можливий вплив</u></p> <p>Ламотриджин Оскарбазепін Топірамат (у дозах понад 200 мг/добу)</p>	<p>Бензодіазепіни Габапентин Леветирацетам Прегабалін Вальпроати Вігабатрин Зонісамід</p>

Вважають, що ПЕП посилюють печінковий метаболізм КПК, тому таким хворим бажано призначати вищі добові дози естрогенів (50 і навіть 100 мкг). Разом з тим це не є гарантією

100% контрацепції, тому рекомендують бар'єрні й інші підходи. Таблетки, що містять лише прогестерон, навіть гірше уражаються ферментними індукторами і категорично протипоказані. Оптимальний прийом КПК — подвійна доза вранці.

Абсолютно протилежна ситуація з ламотриджином. КПК при паралельному застосуванні знижують рівень цього медикаменту, тому при ініціації контрацепції в таких жінок зростає частота судом. Нерідко в цьому випадку потрібне збільшення дози ламотриджину зі зростанням ризику токсичних симптомів, якщо прийом КПК припиняється.

8. ВЗАЄМОДІЇ МІЖ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Взаємодії, що виникають між різними ПЕП, потребують контролю в умовах неврологічної клініки, хоча специфічні інтеракції відбуваються і між антиконвульсантами та представниками інших фармакологічних груп. Згадані вище ферментні індуктори метаболізуються системою цитохрому P450, як й інші ліки, — з останніх добрим прикладом є дигоксин і варфарин, рівень котрих при паралельному призначенні ПЕП може різко падати із серйозними клінічними наслідками (табл. 3). Антиконвульсанти із групи індукторів можуть демонструвати феномен автоіндукції після кількох тижнів ефективної терапії, після чого частота нападів зростає.

Таблиця 3. Важливі взаємодії між різними ПЕП та з іншими ліками

Препарат	Потенційний вплив
Фенітоїн/карбамазепін (ферментні індуктори)	Знижує рівень естрогенів, прогестерону, кортикостероїдів, ТЦА, вальпроатів, ламотриджину, топірамагу, варфарину, бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, дигоксину Підвищує рівень еритроміцину, кларитроміцину, циметидину, ізоніазиду, ацетазоламиду, аміодарону, дилтіазему, верапамілу, омепразолу Знижується рівень під дією рифампіцину
Фенобарбітал (ферментний індуктор)	Знижує рівень карбамазепіну, ламотриджину, вальпроатів, фенітоїну, кортикостероїдів, естрогенів, прогестерону Підвищується під дією вальпроатів, фенітоїну
Вальпроати (ферментні інгібітори)	Підвищують рівень ламотриджину, карбамазепіну, варфарину, бензодіазепінів Підвищується під дією циметидину, еритроміцину, кларитроміцину, ізоніазиду Знижується під дією рифампіцину
Ламотриджин	Знижується під дією естрогенів, прогестерону, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину Підвищується рівень під дією вальпроатів
Нейролептики/антидепресанти (СІЗЗС, ТЦА, можливо ІМАО)	Можуть пригнічувати протисудомний ефект ПЕП (підвищувати ризик приступів) ПЕП-індуктори можуть знижувати рівень цих агентів, що вимагає нарощення доз
СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ТЦА — трициклічні антидепресанти; ІМАО — інгібітори моноаміноксидази типу В.	

Самі по собі ПЕП як чутливі до міжмедикаментозних взаємодій, так і можуть спричиняти їх. Сильні інгібітори системи цитохрому P450, наприклад еритроміцин, кларитроміцин і циметидин, призводять до вираженого підйому концентрації антиконвульсантів сироватки. Більшість антидепресантів знижують судомний поріг, що впливає на дозування, антипсихотики ж діють як антагоністи ПЕП, знижуючи їх рівень у крові. Разом з тим антидепресанти не можна різко відмінити при неочікуваному приступі. Вальпроати, будучи ферментними інгібіторами,

можуть посилювати антикоагулянтні ефекти варфарину. Вони також сприяють росту концентрації ламотриджину при паралельному прийомі, про що слід пам'ятати, — дози останнього є менші і титруються повільніше.

9. АНТИКОНВУЛЬСАНТИ В ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

Особи похилого віку мають найвищу частоту щойно діагностованої епілепсії, абсолютна більшість випадків якої буде фокальною криптогенною або симптоматичною. Ця категорія пацієнтів потребує особливої уваги з багатьох причин: поліпрагмазія, поширена у віці після 65 років, асоціюється з високим потенціалом міжмедикаментозних взаємодій; частота побічних ефектів фармакотерапії в геріатричній популяції вища, ніж у середньому; не слід забувати про високий ризик когнітивних розладів на фоні призначення ПЕП, низьку комплаєнтність, а також той факт, що з віком функції печінки і нирок знижуються, що впливає на метаболізм антиконвульсантів.

На щастя, судоми в старших осіб легше контролюються специфічними ліками, тому основний модус вибору антиконвульсанту тут зміщується від найефективнішого агента до найбільш переносимого. Зазвичай у цих хворих застосовують переважно нові медикаменти, зокрема ламотриджин і леветирацетам, у дозах, дещо нижчих від терапевтичних. Разом з тим багато таких пацієнтів рутинно йдуть на старих ліках, включаючи барбітурати, і тому часто потрапляють у стаціонар. Атаксія чи когнітивні розлади на фоні прийому карбамазепіну, фенітоїну або вальпроатів можуть помилково трактуватися як прояв цереброваскулярного захворювання або деменції. Карбамазепін і окскарбазепін інколи є причиною гіпонатріємії — поширеної причини госпіталізації старших пацієнтів.

10. ВИСНОВКИ

Усі медики, включаючи реаніматологів, геронтологів чи лікарів загальної практики, мають мати базові знання про ПЕП. Найважливішим є ідентифікувати побічні ефекти, оцінити міжмедикаментозні взаємодії, визначити тактику призначення в осіб похилого і жінок репродуктивного віку. Фармакотерапія епілепсії опосередковано впливає на інші медичні стани, і навпаки, тому клініцисти мають швидко виявляти ці взаємодії і вчасно їх коригувати. Ініціація призначення антиконвульсантів, а також оптимізація їх доз завжди має здійснюватися під контролем епілептолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. A Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-43.
2. French JA, Ben-Menachem, Engel J, Pedley TA (eds). Overview: anti-epileptics drugs. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd edn.. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Wild JM, Ahn HS, Baulac M, et al. Vigabatrin and epilepsy: lessons learned. *Epilepsia* 2007;48:1318-27.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: NICE; 2004.
5. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
6. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.
7. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-13.

8. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-22.
9. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
10. Anderson JT, Smith PEM. 'Collapse? Cause' avoiding misdiagnosis in falls. *ACNR* 2007;7:6-9.
11. British National Formulary. London: BMJ; 2008. Chapter 4.8.1 — control of epilepsy.
12. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
13. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit. Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005;31:139-51.
14. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:347-56.
15. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;8:473-81.
16. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy. special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004;63 (Suppl 4):S40-48.

**Я. І. ТОМАШЕВСЬКИЙ,
О.І. БУМБАР, З.О. БУМБАР**

КОРЕКЦІЯ ФОРМУЛИ СИНТЕЗУ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ В ЦИКЛІ КРЕБСА

Шведський хімік Карл Вільгельм Шееле (1742-1786) вперше описав способи виділення щавлевої, лимонної кислоти (1784), яблучної (1785), пірогаллової (1786) кислоти.

Вивчення ролі лимонної кислоти в організмі пов'язано з іменем німецько-англійського біохіміка Ханса Адольфа Кребса. У 1937 р. вивчаючи проміжні стадії обміну вуглеводів Х.А. Кребс зробив найважливіше відкриття в біохімії. Він описав цикл лимонної кислоти, або цикл трикарбонових кислот, який нині називається циклом Кребса. **У 1953 р. Х.А. Кребсу була присуджена Нобелівська премія з фізіології та медицини “за відкриття циклу трикарбонових кислот”.**

При перекладі книги французького вченого, професора біохімії медичного факультету Паризького Університету Жака Крю (Биохимия. Медицинские и биологические аспекты. – М.: Медицина, 1979. – С. 309) формулу реакції, що стимулюється цитратсинтетазою слід писати за наступним зразком: