



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



№ 1 (64)
2023 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37633



Доктор медичних наук, доцент

Сергій Стадник

**Лікування аритмій
як засіб профілактики
когнітивних розладів**

Читайте на сторінці **6**



Кандидат медичних наук

Тамара Панько

**Депресія
і війна**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
професор

Михайло Орос

**Велика зіниця
проти малої:
диференціальна
діагностика анізокорії**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук,
професор

Ірина Карабань

**Ефективність амантадину
в рамках терапії
хвороби Паркінсона,
леводопа-індукованих
дискінезій та COVID-19**

Читайте на сторінці **22**



Доктор медичних наук,
професор

Ольга Коваленко

**Переваги застосування
цитиколіну
в нейропротекторній
терапії
при черепно-мозкових
травмах**

Читайте на сторінці **39**



Прамістар

прамірацетам



**НООТРОПНИЙ засіб з доведеною
АНТИДЕПРЕСИВНОЮ дією²
НЕ ПРОТИПОКАЗАНИЙ
при АГ, ІХС, ЦД, СН²**

По 1 таблетці 600 мг двічі на добу²

- Селективний вплив на довготривалу та короткочасну пам'ять¹
- Збільшення концентрації уваги та здатності до навчання²
- Підвищення контрольованості лікування¹
- Добре вивчений профіль безпеки при тривалому застосуванні¹
- Має антидепресивну та протитривожну дію^{1, 2}

Інформація про лікарські засоби згідно ст. 26 Закону України «Про лікарські засоби», подається у скороченому вигляді.

ПРАМІСТАР. 1 таблетка – прамірацетаму 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТХ N06 BX16. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги та розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Спосіб застосування та дози:** по 1 таблетці двічі на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова недостатність. Періоди вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у верхній ділянці живота та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Космо С.П.А.Італія, Віа К. Колombo 1, Лайнате (MI), 20045, Італія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Прамістар Затверджено Наказом МОЗ №1421 від 05.08.2022 РП № UA/10837/01/01.

1. Бурчинський С.Г. Концепція множинної селективності в нейрофармакології та клінічний вибір ноотропного препарату // Новини медицини та фармації // №1(525) -2015, стор. 3-5.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар затверджена наказом МОЗ України №1421 від 05.08.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

UA-PRA-02-2023_V1_press останнє оновлення 29.03.2023

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

Швидка дія^{4,5,*}

№1 у Німеччині²

Ефективніший

за бетагістин та інші препарати⁴

Добре переноситься^{3,4}



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec. 4 (35): 3,6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig. 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Протипоказання. Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник** .Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-04-2022_V1_Press останнє оновлення 25.11.2022.

Ефективність і безпека комбінації фіксованих доз при лікуванні пацієнтів із вестибулярним запамороченням

Рівень смертності дорослих із запамороченням подібний до таких за інших провідних причин смерті, як-от серцево-судинні захворювання, рак або діабет (Agrawal et al., 2009; Corrales, Bhattacharya, 2016). В осіб похилого віку вестибулярні розлади часто призводять до підвищення ризику падіння, які спричиняють серйозні травми. До 40% осіб із запамороченням переривають повсякденну діяльність, а до 20% уникають виходу з дому, що актуалізує питання симптоматичної медикаментозної терапії (Yardley et al., 1998). Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації A.W. Scholtz et al. «Efficacy and safety of a fixed-dose combination of cinnarizine 20 mg and dimenhydrinate 40 mg in the treatment of patients with vestibular vertigo: an individual patient data meta-analysis of randomised, double-blind, controlled clinical trials» у виданні Clin Drug Investig (2022; 42: 705-720), що містить метааналіз даних чотирьох клінічних досліджень ефективності та безпеки фіксованої комбінації цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) порівняно з іншими засобами проти запаморочення.

Запаморочення є наслідком дисфункції вестибулярної системи, яка поєднує як центральний, так і периферичний компоненти (Schuller and Schleuning, 1994). Периферичний компонент охоплює лабіринт (напівкругні канали і систему отолітів у внутрішньому вусі) і вестибулярний нерв (вестибулярна частина восьмого черепного нерва). Центральний компонент – вестибулярні ядра та їх зв'язок зі стовбуром мозку, мозочком і півкулями головного мозку. Більшість випадків запаморочення є результатом комбінованої дисфункції, яка залучає як периферичні, так і центральні вестибулярні механізми, оскільки патологія одного неминує позначається на іншому. Периферичне запаморочення також має центральний компонент, оскільки збій у роботі будь-якого периферичного вестибулярного органа порушує сенсорну відповідність у вищих центрах регуляції рівноваги (Brandt, 2013). Ефективне лікування розладів, що лежать в основі запаморочення, часто неможливе через складність і різноманітність патогенетичних механізмів або через труднощі встановлення діагнозу. Важливим є симптоматичне лікування для забезпечення швидкого та ефективного полегшення симптомів, які часто призводять до інвалідизації пацієнта.

Симптоматичне лікування

Препарати проти запаморочення, які використовують у монотерапії, містять складові, що належать до різних фармацевтичних класів. Це, передусім, селективний антагоніст кальцієвих каналів цинаризин зі слабкими антигістамінними властивостями (Düwel et al., 2005), антигістамінний засіб дименгідринат з антихолінергічними (антимускариновими) властивостями (Soto and Vega, 2010), а також бетагістин, аналог гістаміну, що діє як слабкий H₁-агоніст і потужний H₃-антагоніст (Lacour, 2013). Цинаризин і бетагістин переважно діють на периферичну вестибулярну систему, тоді як вплив дименгідринату спрямований на центральну вестибулярну систему. Нині успішно застосовують комбінації фіксованих доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг), що забезпечує додаткову можливість лікування запаморочення як периферичного, так і центрального походження. Завдяки подвійному механізму дії та синергізму активних речовин таке поєднання допомагає зменшити дози двох компонентів порівняно з їх застосуванням у монотерапії (цинаризин – 50 мг, дименгідринат – 100 мг) і мінімізувати в такий спосіб потенціал побічних реакцій, які є дозозалежними. Ефективність і безпеку зазначеної фіксованої комбінації було продемонстровано у низці рандомізованих подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень (Pytel et al., 2007; Hahn et al., 2011; Scholtz et al., 2019), а також у зведеному аналізі, який охоплює п'ять окремих досліджень (Schremmer et al., 1999). Для подальшого підтвердження результатів окремих досліджень виконано новий метааналіз, у якому вивчали не опубліковані результати, а необроблені індивідуальні дані пацієнтів з окремих досліджень. Цей підхід є ефективнішим порівняно з традиційним метааналізом із використанням сукупних даних публікацій і нині вважається «золотим стандартом» у доказовій медицині (Stewart and Tierney, 2002; Riley et al., 2010).

Пацієнти та методи

До метааналізу увійшли дані рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД), у яких вивчали ефективність комбінації фіксованих доз (КФД) цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг) для лікування пацієнтів із різними видами вестибулярного запаморочення. До уваги брали оцінку ефективності та безпеки КФД і принаймні одного препарату порівняння з використанням дизайну рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах і стандартизованої тривалості лікування (одна таблетка тричі на добу протягом 4 тиж.), яке передбачало три візити для обстеження (початковий, проміжний – через тиждень, заключний – через 4 тиж.). Ще однією передумовою відповідності було використання середнього значення оцінювання запаморочення за валідованою комбінованою шкалою (Mean Vertigo Score, MVS) як основної кінцевої точки ефективності (Rahlf, 2021). Із десяти подвійних сліпих РКД (загалом 1281 пацієнт), у яких досліджували ефективність КФД, чотири РКД із майже ідентичними характеристиками дизайну відповідали визначеним критеріям прийнятності. Поточний метааналіз охоплював 795 пацієнтів, які були рандомізовані (популяція ITT-аналізу) і їх дані використовували

для оцінювання безпеки КФД. Популяція пацієнтів, які отримували лікування, налічувала 779 пацієнтів, 30 із них вибули, а 42 мали порушення протоколу. Отже, популяція пацієнтів, що отримували лікування згідно з протоколом (PP-популяція), становила 723 особи. Більшість пацієнтів – жінки (61,1%), середній вік учасників – 52,1 року; без істотних відмінностей між групами лікування. Рівномірний розподіл між групами лікування відбувся за показниками маси тіла (р=0,078) і зросту (р=0,684), але не за індексом маси тіла (ІМТ) (р=0,006). Переважно пацієнти страждали від периферичного вестибулярного запаморочення (57,3%), яке класифікували як «отогенне запаморочення» (Cirek et al., 2005), «комплекс симптомів Мен'єра», «інше периферичне запаморочення» або «лабіринтова дисфункція» (Scholtz et al., 2019). У пацієнтів із «центральною запамороченням» (12,9%) діагностували церебральний атеросклероз, транзиторну ішемічну атаку та судинну енцефалопатію. Решта учасників (29,8%) мали ознаки як центральних, так і периферичних вестибулярних розладів, зокрема неутончених розладів вестибулярної функції та вертебробазиллярної недостатності. До участі в дослідженнях пацієнти страждали від запаморочення в середньому протягом 32 місяців (діапазон у групах лікування був широким); 274 пацієнти (35,2%) раніше отримували препарати проти запаморочення; за цими параметрами групи лікування значущо різнилися (р=0,003 і р=0,002 відповідно). Супутні захворювання (артеріальну гіпертензію) мали 43,1% осіб; 37,6% отримували засоби для їх лікування, переважно серцево-судинні препарати (26,7%), як-от β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори кальцієвих каналів.

Ефективність і безпека

Учасники, розподілені на відповідні групи, амбулаторно проходили 4-тижневе лікування КФД (цинаризину 20 мг і дименгідринату 40 мг), цинаризином (20 і 50 мг), дименгідринатом (40 і 100 мг), бетагістином димезилатом (12 мг), бетагістином дигідрохлоридом (16 мг) або отримували плацебо.

Первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна валідованого показника MVS, що встановлювався на підставі оцінювання шести неспровокованих (спонтанних) симптомів запаморочення та шести симптомів запаморочення, спровокованих різними рухами тіла (чинники, що зумовлюють запаморочення), від вихідного рівня до 4-го тижня. Інтенсивність кожного симптому запаморочення пацієнт оцінював за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) у діапазоні від 0 (немає симптому) до 4 (дуже сильний виразний симптом). Вторинні кінцеві точки ефективності охоплювали середню зміну MVS від базового рівня до тижня 1, частоту респондерів за трьома різними критеріями, яким учасники відповідали після 4 тиж. лікування (MVS=0, MVS≤0,5, зниження MVS на ≥50%), а також загальну оцінку ефективності, яку пацієнти й дослідники визначали за 5-бальною вербальною шкалою оцінювання стану («дуже поліпшився», «значно поліпшився», «трохи поліпшився», «не поліпшився», «погіршився»). Зафіксовано чотири вегетативні супутні симптоми (нудота, блювання, пітливість, тахікардія) та інші супутні симптоми (шум у вухах, погіршення слуху, погіршення зору, повнота слуху, головний біль), кожен із яких пацієнт оцінював за допомогою 5-бальної шкали ВАШ. Чотири вегетативні симптоми об'єднали в середню оцінку вегетативних супутніх симптомів (CSveg). Аналіз підгруп виконували за первинною кінцевою точкою ефективності (зміна MVS через 4 тиж.) щодо категорій вік <65 років / ≥65 років і стать (чоловіки / жінки). Оцінювання безпеки ґрунтувалося на даних частки пацієнтів, що повідомляли про побічні явища (ПЯ), за якими спостерігали протягом лікування та реєстрували під час проміжних і останніх візитів.

Результати

Загальне зменшення симптомів запаморочення через 4 тиж. коливалось від 73% (фіксована комбінація) до 31% (бетагістину димезилат 12 мг), причому фіксована комбінація сприяла значущому зменшенню, ніж кожен із препаратів порівняння, як через тиждень, так і через 4 тиж. Середнє зниження MVS від початкового рівня до 4-го тижня у групі КФД цинаризину / дименгідринату було значно вищим, ніж у будь-якій групі порівняння. Відмінності за методом найменших квадратів проти КФД коливалися між 0,16 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,03-0,30, р=0,017) для цинаризину

20 мг та 0,60 (95% ДІ 0,42-0,78; р<0,001) для бетагістину димезилату 12 мг на користь КФД. Після 4 тиж. лікування у групі КФД цинаризину / дименгідринату повністю вільними від симптомів (MVS=0) були 74 пацієнти (24,7%), що є значно більшою часткою, ніж у будь-якій групі порівняння. Майже 70% учасників, які отримували фіксовану комбінацію, не мали симптомів запаморочення або вони були незначними (MVS≤0,5) наприкінці терапії, що є суттєво кращим результатом, ніж лише 24,1% у групі плацебо та 29-55% в інших групах лікування (р<0,05 у всіх випадках). Частка пацієнтів, які відчули клінічно значуще зменшення симптомів запаморочення щонайменше на 50%, теж була на користь КФД (майже 79%) порівняно з іншими методами лікування, за винятком цинаризину 20 мг (р=0,132).

За даними аналізу чутливості, базові характеристики, як-от вік, стать, тривалість запаморочення та попереднє лікування засобами проти запаморочення, клінічно мали лише незначний або навіть дуже незначний вплив на результати ефективності. Аналіз підгруп за віком (<65 років та ≥65 років) і статтю не засвідчив суттєвих відмінностей щодо ефективності в жодній із груп лікування. Загальні оцінки ефективності, які визначали пацієнти та дослідники, через 4 тиж. були дуже схожими та переважно відповідали результатам первинного результату. У групі КФД цинаризину / дименгідринату 71,0% пацієнтів оцінили загальну ефективність як «дуже поліпшилася» або «значно поліпшилася» порівняно з групами цинаризину 50 мг (65,4%), цинаризину 20 мг (63,4%), бетагістину дигідрохлориду 16 мг (62,8%), плацебо (51,9%), дименгідринату 40 мг (48,3%), дименгідринату 100 мг (43,6%) і бетагістину димезилату 12 мг (31,0%). Тоді як 30,7% пацієнтів, які отримували КФД, охарактеризували загальну ефективність наприкінці лікування як «дуже поліпшилася», відповідні частки пацієнтів у групах порівняння коливалися від 17,5% (бетагістину дигідрохлориду 16 мг) до 6,9% (дименгідринату 40 мг).

Усі види лікування пацієнти переносили добре. Пацієнти та дослідники визначали переносимість лікування за допомогою 4-бальної вербальної шкали («дуже хороша», «хороша», «помірна», «погана»). Загалом 55 осіб (6,9%) повідомили про 75 несерйозних ПЯ, а 19 (2,4%) – завчасно припинили дослідження через ПЯ. Майже 95% пацієнтів (група цинаризину / дименгідринату: 97,9%) оцінили переносимість досліджуваних препаратів як «хорошу» або «дуже хорошу». Жодних повідомлень про серйозні ПЯ або смертельні випадки не надходило. Найпоширеніші ПЯ: сонливість (3,4%); порушення пам'яті (0,9%); головний біль (0,2%); «шлунково-кишкові розлади», як-от біль у животі (0,5%) та сухість у роті (0,3%). Попарне зіставлення КФД із кожним препаратом порівняння виявило несуттєві відмінності в оцінках цинаризину 20 мг (р=0,098) і бетагістину димезилату 12 мг (р=0,084), але загалом КФД отримала кращі результати, ніж інші препарати порівняння. Ці дані є додатковими доказами успішного лікування запаморочення, спричиненого центральними та/або периферичними вестибулярними розладами, за допомогою фіксованої комбінації низьких доз цинаризину (20 мг) і дименгідринату (40 мг).

Обговорення

Лікування препаратом із КФД сприяло ефективному зменшенню симптомів запаморочення, ніж застосування різних стандартних засобів проти запаморочення, використовуваних у монотерапії. КФД містить два активні компоненти: цинаризин і дименгідринат, причому перший є антагоністом кальцію, що діє переважно на вестибулярні волоскові клітини периферичної вестибулярної системи, а другий – антигістамінним препаратом, який переважно діє на вестибулярні ядра, розташовані в довгастому мозку, тобто на центральну вестибулярну систему. Вважається, що цей подвійний спосіб дії відповідає за вищу ефективність КФД порівняно з монотерапією з одним активним компонентом – цинаризином або дименгідринатом, – а також структурним аналогом гістаміну бетагістином, який, як передбачається, має переважно периферично-вестибулярну дію.

Окрім первинного аналізу ефективності, результати, оцінені самими респондерами, свідчили про клінічно значуще зменшення симптомів запаморочення. Лікування КФД сприяло повній ремісії приблизно в одній із чотирьох пацієнтів (24,7%), а ще 45,2% учасників мали лише незначні скарги наприкінці 4-тижневого лікування, що є значно кращими результатами проти застосування будь-якого препарату порівняння.

Висновки

Цей метааналіз надав додаткові докази того, що лікування КФД цинаризину (20 мг) та дименгідринату (40 г) забезпечує ефективне та клінічно значуще зменшення симптомів запаморочення і добре переноситься пацієнтами з різними видами вестибулярних розладів. Зазначену КФД можна розглядати як корисну та навіть кращу терапевтичну альтернативу іншим наявним методам лікування запаморочення.

Підготувала **Олександра Демецька**

Famciclovir

ВІРОСТАТ® — противірусний препарат із високою біодоступністю та ефективністю

- Інфекції, спричинені вірусом Herpes Simplex (HSV), — генітальний герпес
- Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (VZV), — оперізувальний лишай
- Прискорення лікування постгерпетичної невралгії⁴



• **Фамцикловір** входить до світових протоколів як препарат першої лінії для лікування та профілактики інфекцій, що викликаються Herpes Simplex та Varicella Zoster^{1,2,3}

• **Фамцикловір** має високу біодоступність — 77% (10–20% у ацикловіру та 54% валацикловіру)^{4,5,6}

Література: 1. Андропова В.Л. Сучасна етіотропна хіміотерапія герпесвірусних інфекцій: Питання вірусології. 2018; 63(4). 2. Guideline on the Management of Herpes Zoster — guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. р. 20–29. 3. www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/herpes.htm. CDC's Sexually Transmitted Infections (STI) Treatment Guidelines, 2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віростат®. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вальтрек®. 6. De Clercq E., Field H. J. Antiviral prodrugs — the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. Br. J. Pharmacol. 2006; 147(1): 1–11.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІРОСТАТ: **Склад:** 1 таблетка містить фамцикловіру 250 мг або 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби прямої дії. Нуклеозиди та нуклеотиди. Фамцикловір. **Код АТХ** J05A B09. **Фармакодинаміка.** Фамцикловір швидко перетворюється in vivo в пенцикловір, який демонструє in vitro наявність противірусної активності відносно вірусів простого герпесу (типу 1 і 2), вірусу вітряної віспи, вірусу Епштейна-Барр та цитомегаловірусу. Пенцикловіру трифосфат має період напіввиведення 10 годин у клітинах, інфікованих HSV-1 (вірус Herpes Simplex), 20 годин у клітинах, інфікованих HSV-2, та 7 годин у клітинах, інфікованих вірусом Varicella Zoster (VZV), вирощених у культурі. У неінфікованих клітинах, які піддалися дії пенцикловіру, концентрація пенцикловіру-трифосфату ледь виявляється. Вірогідність його токсичної дії на клітини ссавців надто низька, і малоімовірно ураження неінфікованих клітин за умови терапевтичних концентрацій пенцикловіру. Дослідження показали, що фамцикловір значно знижував тривалість постгерпетичної невралгії у пацієнтів віком понад 50 років, хворих на оперізувальний лишай, за умови застосування якомога швидше після появи висипу (протягом 72 годин). У процесі досліджень за участю пацієнтів з імунodefіцитом, хворих на СНІД, виявлено, що фамцикловір у дозі 500 мг 2 рази на добу значно знижував величину співвідношення кількості днів із проявами симптомів HSV-пов'язаних уражень і кількості безсимптомних днів. У дослідженні було показано ефективність та гарну переносимість фамцикловіру в лікуванні оперізувального лишая з очною локалізацією. **Фармакокінетика.** При пероральному застосуванні фамцикловіру швидко й ефективно абсорбується та перетворюється на активну антивірусну сполуку пенцикловір. Біодоступність пенцикловіру після перорального застосування фамцикловіру становить 77%. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення №UA/19436/01/01 та №UA/19436/01/02. Наказ МОЗ України №895 від 28.05.2022. Інформація надана скорочено для спеціалістів та працівників охорони здоров'я. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

Герпесвірусні інфекції: можливості системної терапії

Герпетичні вірусні інфекції (ГВІ) – група вірусних захворювань, що вражають не лише шкіру та слизові оболонки людини, але також центральну нервову систему й внутрішні органи, викликаючи латентну, гостру та хронічну форми інфекції, що потребує системного лікування. Нині відомо про більш ніж 100 герпесвірусів, серед яких для людини патогенними є вісім вірусів.

Віруси герпесу належать до ДНК-вмісних. За даними глобального огляду результатів досліджень, захворюваність на ці інфекції збільшуються з віком, а найвищою частотою вперше інфікованих є серед підлітків (Kimberlin, 2005). Незалежно від того, яким шляхом вірус потрапляє до організму людини, початкове його розмноження відбувається у так званих вхідних воротах, якими найчастіше є слизові оболонки; далі він проникає до регіонарних лімфовузлів, потім у кров, із якою розноситься по внутрішніх органах (Danaher, 2006). Захворювання нервової системи може поєднуватися з ураженням інших органів і систем або мати ізольований перебіг. Джерело збудника інфекції – хвора людина або вірусоносії. Чинниками активації інфекції є травми слизових оболонок, шкіри, тривале перебування на сонці, переохолодження, перегрівання організму, зловживання алкоголем, наркотиками, емоційне виснаження, перенесені інші інфекції (Андреева та ін., 2020). Після первинного інфікування ГВІ позитивно персистують в організмі, а на тлі імунної недостатності можлива їх реактивація (Steiner et al., 2007).

Первинне зараження зазвичай супроводжується латентністю вірусу, а вірусні реактивації мають більш виразну симптоматику, ніж первинні інфекції, і частіше потребують медичної консультації. У повсякденній практиці здебільшого фіксують інфекції, зумовлені вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*, ВПГ) і вірусом вітряної віспи (*Varicella zoster virus*, ВЗВ). Якщо первинні інфекції ВПГ клінічно маніфестують у вигляді характерних системних симптомів, то реактивації інфекції ВПГ зазвичай є нетяжкими, самообмежувальними та мають вигляд згрупованих герпетичних везикул на еритематозній основі. Тоді як первинна інфекція ВЗВ призводить до клінічної картини вітряної віспи, а реактивація виявляється як оперізувальний лишай (оперізувальний герпес, ОГ) і може супроводжуватися сильним гострим невралгічним болем. В осіб із імуносупресією можливі ускладнені прояви (зокрема, некротичні, виразкові, геморагічні, генералізовані) (Wilms et al., 2022).

Вірус простого герпесу людини

Віруси простого герпесу поділяють на два підтипи: простого герпесу типу 1 (ВПГ-1); простого герпесу типу 2 (ВПГ-2). Як правило, ВПГ-1 вражає шкіру та слизові оболонки порожнини рота, ВПГ-2 – слизові оболонки статевих органів. Проте ВПГ-1 виявляють також і за генітального герпесу (Knox et al., 2011). За даними дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2016 року поширеність ВПГ-1 у світі становила 66,6% населення віком до 49 років; ВПГ-2 – 13,2% осіб віком 15-49 років (James et al., 2020).

Генітальний герпес є інфекцією, що передається статевим шляхом; його можуть викликати і ВПГ-1, і ВПГ-2. Клінічній картині генітального герпесу притаманне виникнення болючих пухирців на еритематозному тлі місця інфікування. Ці ураження можуть виразкуватися з подальшим прогресуванням. Первинна інфекція здебільшого супроводжується гострими загальними симптомами (лихоманка, сильний біль, лімфаденіт). Також

можуть виникати атипівні ураження, які легко сплутати з іншими генітальними дерматозами, тому для діагностування беруть мазок з ураженої ділянки слизової оболонки (Wilms et al., 2020).

Неускладнену первинну інфекцію простого герпесу лікують місцево вірусостатичними або антисептичними засобами (Gupta et al., 2014). Системне лікування пероральними вірусостатиками є однаковою для інфекції ВПГ-1 та ВПГ-2, однак воно потребує корекції залежно від індивідуальних ускладнень. За системного лікування ВПГ-інфекцій застосовують противірусні препарати, як-от ацикловір, валацикловір або фамцикловір (табл.).

Ацикловір – вірусостатичний засіб із групи нуклеозидних аналогів, що поглинається клітиною як проліки та перетворюється на ацикловір трифосфат, убудовується в ДНК вірусу під час її синтезу і згодом призводить до розриву ланцюга під час реплікації (Wilms et al., 2020). Валацикловір є попередником ацикловіру, який швидко і майже повністю перетворюється на ацикловір і L-валін у кишечнику та печінці; це підвищує біодоступність до 54%, тому валацикловір потрібно вводити рідше. Фамцикловір також є проліками, які метаболічно перетворюються на пенцикловір. Справжнім вірусостатичним агентом є пенцикловір фосфат, для якого продемонстровано такий самий механізм дії, що й для цикловіру, у клітинах, інфікованих вірусом герпесу (Shiraki, 2018).

Фамцикловір має довший період напіввиведення, ніж цикловір, тому лікування цим препаратом потребує менше дозувань на добу (табл.). У разі застосування трьох згаданих препаратів слід враховувати функцію нирок пацієнта, оскільки всі вони виводяться нирками в незмінному вигляді (Nara et al., 2008).

Вірус герпесу людини 3 типу, або вірус вітряної віспи

Зазвичай первинне зараження ВЗВ відбувається в дитинстві через краплинну інфекцію або прямий контакт. У латентний період вірус зберігається в спинномозкових гангліях заднього рогу. Після інфікування вірус розмножується в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, що призводить до вірусемії з розвитком типової екзантеми та енантеми. Такі пацієнти можуть заразити інших за кілька днів до появи типових пухирців. Як тільки везикули висихають і утворюються кірочки, ймовірність зараження стає набагато меншою (Plewig et al., 2018).

Вітряна віспа, як правило, є самообмежувальною хворобою, яка переноситься спонтанно. Для підсушування пухирців та запобігання бактеріальній суперінфекції можна застосовувати місцеві засоби (оксид цинку, антисептики). Системне противірусне лікування рекомендоване за тяжкого перебігу, імуносупресії, новонародженим і вагітним (Plewig et al., 2018; Salavastu et al., 2022). ОГ є результатом реактивації вірусу вітряної віспи, що призводить до нейро- та епідермотропного поширення на поверхні шкіри із залученням однієї або кількох дерматом (ділянок шкіри, іннервованих волокнами від певної пари спинномозкових нервів). Захворюваність на ОГ зростає з віком, але загалом можуть хворіти пацієнти всіх вікових груп (Koshy et al., 2018). Відповідно до систематичного огляду, опублікованого 2014 року, захворюваність на ОГ

становить 3-5 випадків на 1 тис. пацієнто-років (Kawai et al., 2014). Локалізований біль в ураженій дерматомі іноді супроводжується неспецифічним загальним нездужанням (Gross et al., 2020). Після продромальної стадії з'являються групи пухирців на еритематозному тлі, найчастіше на грудній клітці або в ділянці трійчастого нерва (залежно від ураженої гілки нерва, можуть бути також уражені органи чуття, розташовані у відповідній дерматомі). Рідко виникають енцефаліт або менінгіт, пов'язані з ОГ. Однак відповідні клінічні ознаки з менінгізмом і сплутаністю свідомості мають викликати підозру на оперізувальний енцефаліт (Herlin et al., 2021).

Терапія ОГ охоплює три основні компоненти: 1) противірусні заходи; 2) полегшення болю; 3) лікування можливих ускладнень. Для противірусного лікування ОГ як засоби першої лінії схвалено ацикловір, валацикловір, фамцикловір, бривудин. Противірусні заходи слід починати негайно, в ідеалі протягом 72 год після появи перших симптомів.

Фамцикловір – ефективний противірусний засіб

Як зазначалося, фамцикловір є проліками противірусного засобу. Він модифікується естеразою та оксидазою, які перетворюють його на активний противірусний агент пенцикловір. Окрім лікування гострого ОГ, губного герпесу, первинних і рецидивних епізодів генітального герпесу в імунокompетентних та ВІЛ-інфікованих пацієнтів, він є засобом для супресивної терапії генітального герпесу. Доведено, що фамцикловір може знижувати рівень ДНК вірусу гепатиту В у пацієнтів за довгострокового лікування. Застосування цього препарату сприяє підвищенню комплаєнсу пацієнтів і полегшенню лікування ОГ, оскільки фамцикловір потрібно приймати лише тричі на добу, на відміну від інших ліків, які використовували раніше. За оральних герпетичних інфекцій фамцикловір необхідний лише як однодозова терапія, що також полегшує лікування і сприяє кращому комплаєнсу (Gopal et al., 2013; Semaan et al., 2023).

Ефективність терапії фамцикловіром підтверджено у низці досліджень. Так, порівняльне рандомізоване контрольоване дослідження оцінювання ефективності валацикловіру та фамцикловіру в лікуванні ОГ засвідчило, що у групі терапії фамцикловіром частки пацієнтів, які повідомляли про легкий, помірний або сильний біль, становили 0, 63,9 і 30,6% на 7-й день відповідно. У групі лікування валацикловіром мали такі показники: 1, 69 і 12,33% пацієнтів відповідно. Обидва втручання були ефективними й безпечними. Фамцикловір порівняно з валацикловіром продемонстрував значну перевагу щодо повного припинення болю, пов'язаного з ОГ (Mustafa et al., 2022).

Метааналіз даних щодо ефективності та безпеки противірусних препаратів у різних дозуваннях при ОГ підтвердив, що ацикловір (800 мг 5 разів на добу), валацикловір (900-1000 мг тричі на добу) та фамцикловір (250 мг тричі на добу) є кращими схемами противірусного лікування. Серед переваг лікування фамцикловіром – нижче дозування та менша кількість приймачів на добу, що сприяє кращому комплаєнсу (Deng et al., 2022).

Біль є основним симптомом ОГ, а постгерпетична невралгія (ПГН) – тривалий нестерпний біль – чинить серйозний вплив на якість життя пацієнтів, а також є складною проблемою для клініцистів. Раннє противірусне лікування вважається ключовим заходом для зменшення гострого болю та ПГН. У більшості пацієнтів біль не припиняється після 7 днів противірусного лікування, а в деяких розвивається ПГН. J. Kong et al. (2022) мали на меті визначити, чи може більша тривалість противірусної терапії сприяти зменшенню гострого болю при ОГ і виникненню ПГН. Порівняно з традиційною 7-денною противірусною терапією 14-денний курс лікування фамцикловіром сприяв зменшенню гострого болю й частоти розвитку ПГН у літніх пацієнтів із ОГ, особливо в осіб із помірним або сильним початковим болем. Подовження курсу лікування не призвело до посилення побічних ефектів. Найпоширеніші побічні ефекти фамцикловіру – головний біль, нудота й діарея. Серйозніші побічні реакції після лікування фамцикловіром, як-от гепатотоксичність і синдром Стівенса–Джонсона, виникають рідко. Зокрема, не виявлено суттєвих ознак того, що збільшення дози фамцикловіру сприяє більше побічних ефектів (NIDDK, 2018).

Сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку доступний препарат фамцикловіру Віростат® виробництва АТ «Київський вітамінний завод» (біоеквівалентність засобу доведено; він виробляється із субстанції, синтезованої в Європі, відповідно до стандартів належної виробничої практики [GMP]). Препарат випускається у формі таблеток, що містять по 250 і 500 мг фамцикловіру. Показаннями до його застосування є інфекції, спричинені вірусами *Herpes simplex* і *Varicella zoster*, насамперед генітальний герпес і оперізувальний лишай.

Висновки

Герпесвірусні інфекції є одними з найпоширеніших, вражаючи всі органи й системи організму людини. Для системного лікування цих інфекцій нині успішно застосовують противірусні препарати, одним із яких є фамцикловір. Препарат ефективний при інфекціях, збудниками яких є віруси простого герпесу (зокрема, генітального герпесу), а також вірус вітряної віспи (зокрема, оперізувальний лишай). Терапія фамцикловіром є безпечною, сприяє зменшенню болю та поліпшенню комплаєнсу.

Підготувала **Наталія Купко**

Таблиця. Фармакотерапевтичні варіанти при інфекціях вірусів простого герпесу та вірусу вітряної віспи				
	Простий герпес		Оперізувальний лишай	
	Препарат	Дозування	Препарат	Дозування
Первинна маніфестація	Валацикловір	500 мг перорально двічі на добу протягом 5 днів	Не застосовують	
	Ацикловір	200 мг перорально 5 разів на добу упродовж 5 днів		
	Фамцикловір	250 мг перорально тричі на добу протягом 5 днів		
Стандартне лікування	Місцеве лікування	Ацикловір (крем) + гідрокортизон (крем, 0,1%)	Ацикловір	800 мг перорально 5 разів на добу протягом 5-7 днів
		Підсушувальні місцеві засоби (оксид цинку, антисептичні мазі)	Фамцикловір	500 мг перорально тричі на добу упродовж 7-10 днів
		Засоби для догляду за шкірою м'якої дії (пантенол)	Валацикловір	1000 мг перорально тричі на добу протягом 7 днів
			Бривудин	125 мг перорально раз на добу упродовж 7 днів
Тяжкі випадки	Ацикловір	5 мг/кг маси тіла в/в тричі на добу протягом 5-7 днів (енцефаліт, викликаний простим герпесом: 10 мг/кг маси тіла в/в)	Ацикловір	5 мг/кг маси тіла в/в тричі на добу протягом 5-7 днів, при ускладненнях дозу збільшити до 10 мг/кг маси тіла тричі на добу в/в
	Ацикловір	200 мг перорально 5 разів на добу упродовж 5 днів		
	Фамцикловір	250 мг перорально тричі на добу протягом 5 днів		
	Валацикловір	1000 мг перорально двічі на день упродовж 5-10 днів		
Профілактика рецидивів	Валацикловір	Протягом 6-12 місяців по 500 мг перорально раз на добу	Не застосовують	
	Ацикловір	Протягом 6-12 місяців по 400 мг перорально двічі на добу		
	Фамцикловір	Протягом 6-12 місяців по 250 мг перорально двічі на добу		
Профілактика		Не застосовують		Щеплення

Примітка: в/в – внутрішньовенно.

Адаптовано за L. Wilms et al., 2022.

Лікування аритмій як засіб профілактики когнітивних розладів

Іноді легше поставити хворого на ноги, ніж встановити діагноз...

Т. Гіцгер

Попри успіхи та можливості сучасної фармакотерапії, когнітивні розлади (КР) належать до найпоширеніших синдромів, із якими доводиться мати справу лікарю у повсякденній амбулаторно-поліклінічній практиці.

Останнім часом значний інтерес викликає проблема порушень серцевого ритму та провідності як чинника ризику розвитку КР. Ураження головного мозку розглядається як один із найважливіших критеріїв додаткового ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з аритміями. Це пов'язано як із високою поширеністю аритмій серед осіб похилого віку, так і з характером специфічного ураження церебральних судин.

Нині дедалі більш пильну увагу привертає проміжна стадія розвитку КР, коли вони ще досягають ступеня деменції, але вже виходять за межі вікової норми. Тривалість цієї стадії може коливатися у значних часових межах – від кількох місяців до багатьох десятиліть [12]. Раніше ці розлади нерідко трактували як вікові зміни, проте сьогодні їх розглядають як продромальну стадію важкого когнітивного дефекту та застосовують визначення «помірні когнітивні розлади» (ПКР) [6, 11].

Враховуючи роль аритмій у розвитку ПКР та деменції, важливим є рання діагностика початкових проявів розладів вищих мозкових функцій, які тривалий час можуть залишатися єдиною клінічною ознакою неврологічного неблагополуччя. Наявні нині дані клінічних досліджень дають змогу стверджувати, що модифікація чинників ризику та лікування, розпочаті на більш ранньому етапі, можуть виявитися ефективними і допоможуть затримати подальше погіршення когнітивних функцій (КФ) [18].

Значний інтерес викликає вплив на КФ препаратів, що призначають для корекції аритмій. Сьогодні для лікування серцевих аритмій використовують як медикаментозні, так і хірургічні методи лікування. Є два основні медикаментозні напрями лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП): контроль ритму і контроль ЧСС. Відновлення синусового ритму дає змогу не лише зменшити кардіологічну симптоматику та покращити якість життя пацієнтів, а й відновити скоротливу функцію міокарда, запобігти виникненню тяжких ускладнень. У науковій літературі практично немає праць, присвячених дослідженню динаміки КР у пацієнтів із ФП завдяки проведенню успішної фармакологічної кардіоверсії.

Упродовж останніх десятиліть використання електрокардіостимуляторів (ЕКС) для ефективної немедикаментозної корекції порушень ритму серця набуло значного поширення у світі [1, 9]. Зокрема, 1969 року Misu описав симптомокомплекс своєрідних патологічних ознак і суб'єктивних відчуттів, властивих хворим із встановленим ЕКС – «синдром кардіостимуляції» (*pacemaker syndrome*), клінічна картина якого охоплює переважно симптоми недостатності мозкового кровообігу, астеничного симптомокомплексу і сегментарної вегетативної дисфункції. Власне, патогенез синдрому ЕКС не цілком зрозумілий. Пояснити його лише зниженням серцевого викиду не вдається, оскільки при двокамерній програмованій кардіостимуляції з достатнім хвилинним об'ємом кровообігу в багатьох хворих його ознаки залишаються. Очевидно, патологічні відчуття пов'язані з комплексом причин: клапанна регургітація, ретроградне проведення, вплив передсердних і серцево-судинних рефлексів, сегментарні вегетативно-судинні порушення. Синдром ЕКС виникає у 25-65% хворих [10]. Насамперед слід звернути увагу на те, що саме синкопальні стани часто є підставою для імплантації ЕКС, проте неадекватна кардіостимуляція сама собою спричиняє синкопальні стани. Ішемічний інсульт у хворого зі встановленим ЕКС, як правило, перебігає тяжче. Можна передбачити, що імплантація ЕКС не знижує ризику розвитку мозкового інсульту, але значною мірою стабілізує роботу серця і покращує якість життя [2, 3, 7, 20].

У вітчизняній і закордонній літературі можна знайти лише поодинокі відомості про вплив імплантації ЕКС

на КФ [4, 8, 13-16]. Початково побували суперечливі думки про вплив імплантованих у камери серця електродів, що призводять згодом до структурних змін і нібито індукують гемореологічні зрушення з подальшим розвитком КР. Зокрема, у дослідженні M. Weigl et al. (2006) продемонстровано збільшення параметрів психомоторної швидкості при нейропсихологічному тестуванні у пацієнтів після імплантації ЕКС [19].

Раніше A.P. Jabourian et al. (1995) фіксували покращення показників уваги, слухо-мовленнєвої та зорової пам'яті у подібній групі пацієнтів. Хоча при цьому стан церебрального кровотоку і, відповідно, механізм відновлення КФ після вищезгаданого втручання не проаналізовано [17].

Дані, отримані у дослідженнях E.K. Казакової (2015), засвідчили, що за оцінювання МоСА-тесту найбільшою мірою знижувалися показники, які характеризують стан зорово-конструктивних і виконавчих навичок, пам'яті. На тлі імплантації ЕКС і появи регулярного серцевого ритму відбувався регрес КР у пацієнтів із синдромом слабості синусового вузла. Під час оцінювання динаміки когнітивного статусу через 3 місяці після імплантації ЕКС у 40% пацієнтів фіксували покращення за тестування параметрів пізнавальної сфери.

За нейровізуалізаційними даними визначалися кістозно-гліозні ділянки змін у задньо-лобних і тім'яних частках, що опосередковують порушення пам'яті та візуально-просторових функцій. Основні скарги у групі обстежених: запаморочення, непритомність, хиткість під час ходи, які виникали внаслідок зниження гемодинаміки у головному мозку під час зниження ЧСС і серцевого викиду [5].

Суперечливі дані про застосування антиаритмічної терапії у первинній і вторинній профілактиці КР. Уточнення цих даних і створення уніфікованого алгоритму вибору тактики ведення пацієнтів з аритміями необхідно для оптимізації лікування пацієнтів зі згаданою патологією. Раннє розпізнавання КР дає змогу своєчасно проводити лікувальні заходи, спрямовані на запобігання прогресуванню КР та інвалідизації пацієнтів з аритміями. Зниження КФ у пацієнтів з аритміями має бути підставою для детального соматичного обстеження та активної терапії основного захворювання. Низка прикладів підтверджують ефективність антиаритмічної терапії щодо покращення КФ у пацієнтів з аритміями.

Клінічний випадок 1

Покращення КФ у пацієнтки з пароксизмом ФП

Пацієнтка Т., 52 роки, госпіталізована до кардіологічної клініки зі скаргами на відчуття серцебиття і перебоїв у серцевій діяльності, зниження толерантності до фізичних навантажень, задишку за помірних фізичних навантажень, періодичний біль голови, втому, погіршення пам'яті, порушення концентрації уваги.

Анамнез: близько 5 років хворіє на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця. Гіпотензивні препарати приймає регулярно. Протягом останнього року за запису електрокардіограми (ЕКГ) зафіксовано передсердну екстрасистолію. Вперше 2018 року зареєстровано пароксизм ФП. Бригада ШМД на дому відновила синусовий ритм (СР) аміодароном. Після консультації кардіолога: із протирецидивною дією рекомендовано біспролол (5 мг/добу). Попри регулярне приймання лікарських засобів, раптово відчула серцебиття та перебої в серцевій діяльності. Лікар ШМД на ЕКГ виявив пароксизм ФП.

Пацієнтку було доставлено до ВМКЦ ЗР і госпіталізовано у ВРІТ кардіологічної клініки.

Освіта вища. Немає шкідливих звичок. Цукровий діабет заперечує. Батько помер у віці 55 років від інфаркту міокарда.

Неврологічний статус: свідомість ясна, правильно орієнтована в місці, часі та просторі, емоційно стійка. Черепно-мозкові нерви – без особливостей. М'язова сила в кінцівках збережена. Сухожилкові й періостальні



С.М. Стаднік

рефлекси з верхніх і нижніх кінцівок живі, симетричні. Патологічних рефлексів немає.

Порушень чутливості не виявлено. Зокрема, наявна легка дискоординація в пальце-носовій пробі з обох боків. У позі Ромберга теж є легка нестійкість. Менінгеальних знаків немає.

Нейропсихологічне тестування до відновлення СР: коротка шкала оцінювання психічного статусу (КШОПС) – 26 балів (3 бали пацієнтка втратила у субтесті «концентрація уваги і рахунок», 1 бал – у субтесті «мовленнєві функції» під час повторення граматично складної пропозиції), зниження бала КШОПС отримано через субтести, що вимагають збереження уваги на високому рівні; батарея тестів для оцінювання лобної дисфункції (БТЛД) – 14 балів (2 бали пацієнтка

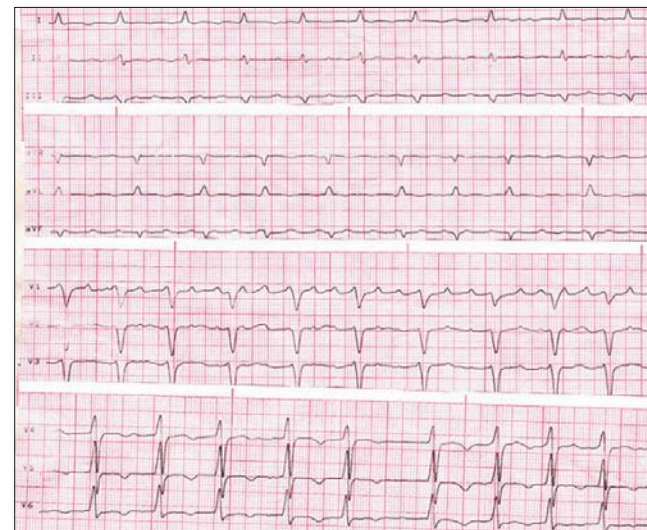


Рисунок 1. ЕКГ пацієнтки Т. під час звернення

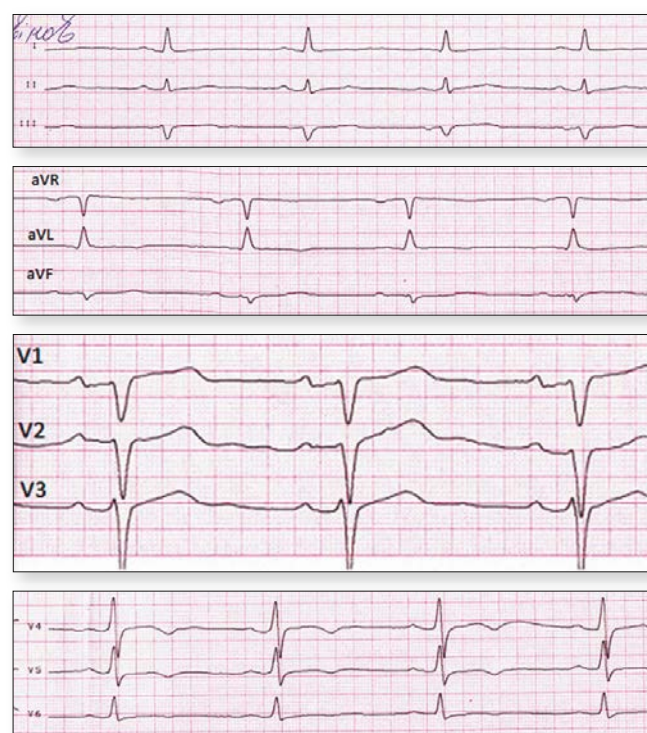


Рисунок 2. ЕКГ пацієнтки Т. після медикаментозної кардіоверсії

Набір слів	1	2	3	4
Дим	1	1	1	1
Сон	2	2	2	2
Куля	3	3	3	3
Пух	4	4	4	4
Дзвін				6
Куш		5	5	5
Рік		5	5	5
Лід		5	5	5
Ніч	5	5	5	5
Рак				
Зайві слова				
Загальна кількість	5	6	6	7

Рисунок 3. Тест «10 слів» пацієнтки Т. після відновлення СР

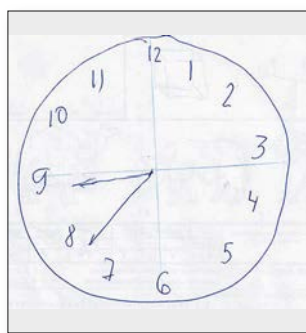


Рисунок 4. Тест малювання годинника пацієнтки Т. після відновлення СР

втратила у субтесті «динамічний праксис» і по балу – у субтестах «проста і ускладнена реакції вибору»; шкала деменції Маттіса (ШДМ) – 130 балів (найбільше балів втрачено у субтестах «увага», «конструктивний праксис» і «пам'ять»); тест «10 слів» (обсяг короткочасної й довготривалої пам'яті знижений: 1-ше відтворення – 4 слова, 2-ге відтворення – 5 слів, 3-тє відтворення – 6 слів; відстрочене відтворення – 6 слів); тест «5 слів» (обсяг короткочасної та довготривалої пам'яті знижений: 1-ше відтворення – 2 слова, 2-ге відтворення – 3 слова; відстрочене відтворення – 4 слова), порушення короткочасної пам'яті, імовірно, мало вторинний характер внаслідок порушення уваги; літеральні асоціації – 9 слів, категоріальні асоціації – 11 слів; тест орієнтації ліній – 22 бали; тест «недомальовані предмети» – 8 балів; тест малювання годинника – 8 балів (це свідчило про зниження зорово-просторового і симультанного гнозису); тест зв'язку цифр і літер (блок А – 51 секунда, блок Б – 112 секунд, що свідчило про зниження уваги); бостонський тест називання (літеральні підказки – 3 бали, категоріальні підказки – 2 бали).

Отже, за класифікацією КР у пацієнтки на момент звернення є легкі КР (ЛКР).

Рівень тривожності визначено як помірний: реактивна тривожність (РТ) становить 38 балів, особистісна тривожність (ОТ) – 34 бали. Депресії не виявлено: оцінка за шкалою Бека – 9 балів.

ЕКГ: ФП із ЧСС на рівні шлуночків 120/хв, ознаки гіпертрофії ЛШ, інверсія зубця Т у V_4-V_6 (рис. 1).

Клінічний діагноз: ІХС. Дифузний кардіосклероз. Персистуюча форма фібриляції передсердь. Пароксизм фібриляції передсердь, тахісistolічний варіант. СН І (НУНА ІІ ФК) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., 2-й ступінь. Гіпертензивне серце. Ризик 3. Ожиріння І ст.

Через тривалість аритмії до 48 годин і рідкі пароксизми ФП обрано тактику контролю ритму. СР відновився у перші години від початку госпіталізації на тлі доведеної інфузії розчину аміодарону (300 мг).

На ЕКГ зафіксовано СР із ЧСС на рівні шлуночків 76 за хвилину, метаболічні зміни в міокарді (рис. 2).

Нейропсихологічне тестування після відновлення СР: КШОПС – 28 балів, БТЛД – 17 балів, ШДМ – 138 балів. Тест «10 слів»: 1-ше відтворення – 5 слів, 2-ге відтворення – 6 слів, 3-тє відтворення – 6 слів; відстрочене відтворення – 7 слів (рис. 3).

Тест «5 слів»: 1-ше відтворення – 4 слова, 2-ге відтворення – 5 слів; відстрочене відтворення – 5 слів. Літеральні асоціації – 13 слів, категоріальні асоціації – 15 слів. Тест орієнтації ліній – 25 балів, тест «недомальовані предмети» – 10 балів, тест малювання годинника – 9 балів (рис. 4).

Тест зв'язку цифр і літер: блок А – 38 секунд, блок Б – 84 секунди, що свідчило про нормалізацію уваги. Бостонський тест називання: літеральні підказки – 1 бал, категоріальні підказки – 0 балів.

Рівень тривожності визначено як низький: РТ становила 28 балів, ОТ – 26 балів. Депресії не виявлено: оцінка за шкалою Бека – 7 балів.

Отже, у пацієнтки розвиток і ступінь КР асоційовані із наявністю аритмії. При цьому порушення КФ мали зворотний характер, регресувавши на тлі відновлення синусового правильного ритму, що полягало в покращенні пам'яті, уваги, швидкості мовлення, зорово-просторового і симультанного гнозису, мовленнєвої активності, а також емоційного статусу. Ці дані є вагомим аргументом на користь застосування стратегії контролю ритму серцевої діяльності як ефективного методу профілактики розвитку та прогресування КР.

Клінічний випадок 2

Покращення КФ у пацієнта з повною АВ блокадою

Пацієнт С., 70 років, госпіталізований зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, шум у вухах, нудоту, різкі коливання АТ, погіршення зору, хиткість під час ходи, тремор і тяжкість у нижніх кінцівках. Має труднощі при запам'ятовуванні інформації, не в змозі засвоїти нову інформацію, відчуває зниження концентрації уваги та швидку втому. Ці симптоми пацієнт розцінював як ознаки вікових порушень.

Анамнез: у жовтні 2009 року переніс інфаркт міокарда. Понад 10 років має підвищення АТ до 160/90 мм рт. ст. Регулярно приймає гіпотензивні та антитромботичні препарати. Зі слів пацієнта, погіршення стану трапилося впродовж останніх чотирьох днів, коли відчув вищезазначені скарги, двічі знепритомнів (напади МАС).

Бригада ШМД доставила до ВМКЦ ЗР. Госпіталізований у ВРІТ кардіологічної клініки.

Освіта вища. Шкідливих звичок немає. Цукровий діабет заперечує.

Неврологічний статус: свідомість ясна, контактний, правильно орієнтований у місці, часі. Окорухових розладів немає. Ковтання, фонація, мовлення не порушені. Визначаються рефлекс орального автоматизму з обох боків. Парезів немає. М'язовий тонус у нормі. Відзначається зниження колінних і ахілкових рефлексів, D = S, патологічних пірамідних знаків немає. Розладів чутливості не встановлено. Динамічні координаторні проби виконані невпевнено. У позі Ромберга нестійкий. Менінгеальних знаків немає.

Нейропсихологічне тестування до імплантації ЕКС: КШОПС – 25 балів (помилки у субтестах «рахунок», «повторення речення», «запам'ятовування» (із трьох слів відтворив тільки два)); БТЛД – 14 балів (по балу пацієнт втратив у субтестах «швидкість мовлення», «динамічний праксис», «проста та ускладнена реакції вибору»); ШДМ – 120 балів (найбільше балів втрачено у субтестах «увага», «конструктивний праксис» і «пам'ять»). Тест «10 слів»: 1-ше відтворення – 3 слова, 2-ге відтворення – 4 слова, 3-тє відтворення – 4 слова; відстрочене відтворення через 30 хв – 3 слова. Під час виконання тесту «10 слів» виявлено зменшення обсягу оперативної пам'яті, порушення процесу запам'ятовування з тенденцією до відтворення слів, прочитаних на початку переліку (рис. 5).

Тест «5 слів»: 1-ше відтворення – 2 слова, 2-ге відтворення – 2 слова; відстрочене відтворення через 30 хв – 2 слова. Літеральні асоціації – 7 слів, категоріальні асоціації – 9 слів. Тест орієнтації ліній – 19 балів, тест «недомальовані предмети» – 7 балів, тест малювання годинника – 7 балів. Під час виконання тесту малювання годинника виявлено експресивність (цифри винесено за межі циферблату), час вказано неточно, замість стрілок – намальовані лінії (рис. 6).

Тест зв'язку цифр і літер: блок А – 63 секунди, блок Б – 135 секунд, що свідчило про зниження уваги. Бостонський тест називання: літеральні підказки – 6 балів, категоріальні підказки – 4 бали.

За результатами тестування встановлено порушення КФ за усіма шкалами, які визначено як ПКР. Порушення РТ (45 балів), ОТ (42 бали) і депресії (16 балів) – помірні.

ЕКГ: повна АВ блокада із ЧСС 55/хв, ознаки повної блокади правої ніжки пучка Гіса, рубцеві зміни по задній стінці ЛШ, ознаки гіпертрофії ЛШ (рис. 7).

Клінічний діагноз: Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруги стабільна ІІ ФК. Дифузний і постінфарктний (2009 р.) кардіосклероз. Атріовентрикулярна блокада ІІІ ступеня. Повна блокада правої ніжки пучка Гіса. СН – ІІА. Атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба ІІІ стадії, 2-й ступінь. Гіпертензивне серце. Ризик 4.

Через наявність повної АВ блокади з нападами МАС, імплантований постійний ЕКС у режимі DDDR. Після імплантації постійного ЕКС самопочуття хворого покращилося. На ЕКГ зафіксовано ритм ЕКС із ЧСС 70 уд./хв, зубці р слідує у правильному ритмі із частотою 78 на хвилину. Офісний АТ становить 150/85 мм рт.ст.

Нейропсихологічне тестування на 14-ту добу після імплантації ЕКС: КШОПС – 26 балів (найвиразніші зміни отримано за субтестами «рахунок» і «пам'ять»), БТЛД – 15 балів, ШДМ – 125 балів. Тест «10 слів»: 1-ше відтворення – 4 слова, 2-ге відтворення – 5 слів, 3-тє відтворення – 5 слів; відстрочене відтворення через 30 хв – 6 слів (рис. 8).

Тест «5 слів»: 1-ше відтворення – 3 слова, 2-ге відтворення – 3 слова; відстрочене відтворення через 30 хв – 3 слова. Літеральні асоціації – 10 слів, категоріальні

Набір слів	1	2	3	4	5	6
Стіл	1	1				
Вола	2	1				
Кіт		3		2		
Ліс	3	4	1			
Хліб		2	3			
Брат						
Гриб						
Вікно						
Мед		4	3			
Дім			2			
Зайві слова						
Загальна кількість	3	4	4	3		

Рисунок 5. Тест «10 слів» пацієнта С.

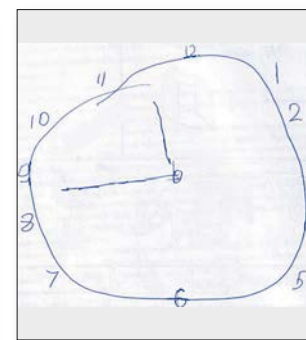


Рисунок 6. Тест малювання годинника пацієнта С.

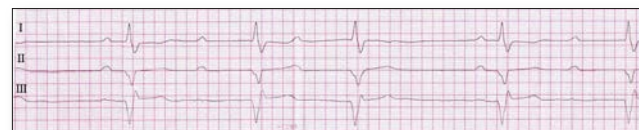


Рисунок 7. ЕКГ пацієнта С.

Набір слів	1	2	3	4	5	6
Стіл	4		3			
Вола	2					
Кіт		3	6			
Ліс	1	4	5	1		
Хліб						
Брат				4		
Гриб	3					
Вікно		5	4	5		
Мед		2	1	3		
Дім		1	2	2		
Зайві слова						
Загальна кількість	4	5	5	6		

Рисунок 8. Тест «10 слів» пацієнта С.

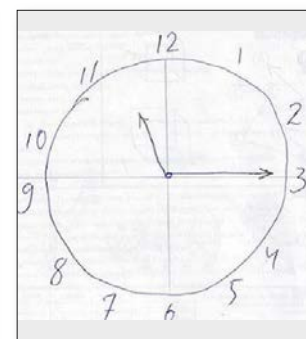


Рисунок 9. Тест малювання годинника пацієнта С.

асоціації – 12 слів. Тест орієнтації ліній – 22 бали, тест «недомальовані предмети» – 8 балів, тест малювання годинника – 9 балів (рис. 9).

Тест зв'язку цифр і літер: блок А – 52 секунди, блок Б – 117 секунд. Бостонський тест називання: літеральні підказки – 3 бали, категоріальні підказки – 2 бал. Зниження ступеня тяжкості РТ (47 балів), ОТ (36 балів) і депресії (18 балів). Отже, у пацієнта на тлі імплантації ЕКС когнітивні функції покращились до рівня ЛКР.

Імплантація ЕКС у пацієнта з повною АВ блокадою сприяла покращенню відновлення пам'яті, уваги, швидкості мовлення, зорово-просторового і симультанного гнозису, мовленнєвої активності. Проте відзначили й збільшення рівня РТ і депресії, що було пов'язано з переживаннями пацієнта з приводу перенесеного втручання, із відчуттям власної неповноцінності через імплантацією ЕКС і труднощами адаптації до нових умов життя. У віддаленому періоді встановлено позитивний вплив імплантації ЕКС на емоційний стан пацієнта. Власне, усунення аритмії, відчуття «захищеності» пацієнта зі встановленим ЕКС сприяло зниженню рівня тривожності. У пацієнта виявлено підвищення рівня оптимізму, а також впевненості у сприятливому результаті лікування.

Висновки

Порушення серцевого ритму і провідності – коригований чинник ризику КР. Нормалізація серцевого ритму в пацієнтів з аритміями, що оснований на адекватній і своєчасній антиаритмічній терапії, є однією з ефективних умов попередження не тільки інсульту, а й КР.

Успішна фармакологічна кардіоверсія чинить оптимізуючий ефект на когнітивні функції пацієнтів із пароксизмом ФП завдяки зменшенню гіперсимпатикотонії, що зумовлює покращення центральної та церебральної гемодинаміки. Сприятливий ефект імплантації постійного ЕКС на КФ пацієнтів на тлі повної АВ блокади дають змогу вважати ЕКС не тільки як ефективний метод лікування брадиаритмій, а й як засіб, що має церебропротективний вплив, який зрештою зменшує ризик розвитку деменції у згаданій категорії пацієнтів.

Оцінка стану когнітивних функцій може бути використана як один із додаткових показників ефективності постійної ЕКС у пацієнтів із брадиаритміями. Пацієнти з аритміями, загрозливими за розвитком когнітивного дефіциту, потребують регулярного спостереження кардіолога і невролога. Проведення лікувально-профілактичних заходів (корекція керованих чинників ризику, лікування фонових патологій, адекватна антиаритмічна терапія) слід індивідуалізувати у кожному клінічному випадку, ретельно зважуючи кардіальну і церебральну безпеку.

З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Ефективність і безпека комбінації фіксованих доз при лікуванні пацієнтів із вестибулярним запамороченням	3
Герпесвірусні інфекції: можливості системної терапії	5
Лікування аритмій як засіб профілактики когнітивних розладів С.М. Стаднік	6
Скринінг, діагностика та лікування діабетичної сенсомоторної полінейропатії: консенсусні рекомендації	12
Судинні когнітивні порушення: особливості терапії	18
Ефективність амантадину в рамках терапії хвороби Паркінсона, леводопа-індукованих дискінезій та COVID-19 І.М. Карабань	22
Больовий синдром у пацієнтів із розсіяним склерозом: особливості перебігу, діагностика та лікування	33
Оцінювання ефективності залеплону в двох дозах у викликанні післяобіднього сну в умовах сильних шумових перешкод і його впливу на психомоторні та вестибулярні функції	35
Переваги застосування цитиколіну в нейропротекторній терапії при черепно-мозкових травмах О.Є. Коваленко	39
Ведення пацієнтів із деменцією: ключові положення щодо діагностики, лікування та догляду наприкінці життя	40

ПСИХІАТРІЯ

Депресія і війна	10
Лікування пацієнтів із біполярним афективним розладом: оновлений тайванський консенсус	16
Фармакотерапія пацієнтів з уніполярною депресією	19

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Велика зіниця проти малої: диференціальна діагностика анізокорії	15
--	----

ІНСУЛЬТ

Фармакотерапія у пацієнтів після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки в межах довгострокової вторинної профілактики	24
Можливості застосування біорегуляційного підходу у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями	28
Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововиливами	30

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ Н

Лікарський засіб

Комплексне лікування захворювань нервової системи функціонального та органічного походження

- підвищене психічне напруження
- дратівливість
- невротичні реакції
- стани після фізичного та психічного виснаження
- симптоми тривоги та рухового занепокоєння
- струс головного мозку, енцефалопатії різного походження
- психози, абстинентний синдром та алкогольний делірій
- затримка розумового та фізичного розвитку у дітей, неврози, депресії
- нейроциркуляторна дистонія, стан після інсульту, артеріосклероз
- дитячий церебральний параліч, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, розлади пам'яті, у т. ч. геріатричні зміни

Сумісний з іншими лікарськими засобами

Не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Церебрум композитум Н, розчин для ін'єкцій, РП, UA/7791/01/01 від 20.02.2018. Склад. Діючі речовини: Acidum phosphoricum D10 – 22 мг, Aconitum napellus D6 – 22 мг, Anacardium occidentale D4 – 22 мг, Antiplasmodium D10 – 22 мг, Arnica montana D4 – 22 мг, Asarum canadense D4 – 22 мг, Belladonna lanuginosa D10 – 22 мг, Cerebrum suis D8 – 22 мг, Cinchona rubescens D4 – 22 мг, Conium maculatum D4 – 22 мг, Embryo totalis suis D10 – 22 мг, Galbium sempervirens D6 – 22 мг, Heper suis D10 – 22 мг, Hyoscyamus niger D6 – 22 мг, Kalium bichemicum D8 – 22 мг, Kalium phosphoricum D6 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Manganum phosphoricum D8 – 22 мг, Medorrhinum Nosode D13 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Ruta graveolens D4 – 22 мг, Selenium D10 – 22 мг, Semecarpus anacardium D6 – 22 мг, Strychnos ignatii D8 – 22 мг, Sulfur D10 – 22 мг, Thuja occidentalis D6 – 22 мг. Побічні реакції. У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості, виключаючи шкірні висипання, гарячку, свербіж, зміни в місці введення.

Виробник: «Біологіше Хейлміттель Хейль ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.03.2023 р.

ВІСНИК online

щомісячний дайджест для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., проф., заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., проф., директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.мед.н., проф., завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.мед.н., проф., завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.мед.н., проф., керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., проф., член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Директор – Черкасова Тетяна Володимирівна
Шеф-редактор – Паламарчук Юлія Віталіївна

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція +38 (067) 234-81-49
Відділ маркетингу +38 (063) 599-39-91
Відділ передплати та розповсюдження +38 (095) 476-72-79

Газету надруковано у типографії
ТОВ «ЛАВІС ЦЕНТР»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, будинок 11

Підписано до друку: квітень 2023 р.
Замовлення № 2800423
Наклад 12 750 прим.

Код ЄДРПОУ 41393830
Передплатний індекс: 37633

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу
редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер
«Неврологія, психіатрія, психотерапія»
є спеціалізованим виданням для медичних установ
та лікарів

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2023 РІК!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на видання
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія» ви можете:

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном +38 (095) 476-72-79;
- через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина».
- через регіональні передплатні агентства.

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати:

- на півріччя – 320,58 грн
- на 1 рік – 635,16 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
 - тел./факс відділу передплати +38 (095) 476-72-79;
 - поштою «Видавничий дім «Здоров'я України» 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
 - електронною поштою: e-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр [UA 253510050000026007628853200] Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» (передплатний індекс – 37633) місяців (2023 р.)
Касир	Підпис платника	Дата «.....» 20..... р.		
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр [UA 253510050000026007628853200] Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Вид платежу	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» (передплатний індекс – 37633) місяців (2023 р.)
Касир	Підпис платника	Дата «.....» 20..... р.		

Депресія і війна

За матеріалами Науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Організація амбулаторної та стаціонарної психіатричної допомоги під час війни» (26-27 січня 2023 р.)

Розуміння поширеності симптомів депресії, тривоги та посттравматичного стресового розладу (ПТСР) серед населення, яке зазнало впливу війни, а також чинників ризику, пов'язаних із психічними розладами, є необхідним для надання своєчасної допомоги вразливим групам. Зокрема, про чинники ризику розвитку депресивних розладів внаслідок війни, їх клінічні особливості, діагностику і підходи до лікування розповідає провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», к.мед.н. Тамара Василівна Панько.

Поширеність депресії

Поширеність депресії є дуже високою. За даними Інституту вимірювання показників і оцінювання стану здоров'я (IHME, 2021), що є незалежним глобальним дослідницьким центром охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (США), у всьому світі на депресію страждає 3,8% населення, зокрема близько 5% дорослого населення, 5,7% осіб віком від 60 років і 1,2% дітей.

Депресія — серйозне захворювання, особливо, якщо вона періодично повторюється і має середньотяжку чи тяжку форму. У таких випадках депресія призводить до великих страждань, зниження працездатності або шкільної успішності та труднощів у сімейному житті. За найважчих випадків депресія може призвести до самогубства. Щороку у світі понад 700 тис. осіб закінчують життя самогубством, яке посідає четверте місце серед основних причин смерті молодих людей віком від 15 до 29 років.

Чинники ризику виникнення депресії і наслідки війни

Як відомо, депресія є наслідком складної взаємодії соціальних, психологічних і фізіологічних чинників. Підвищений ризик розвитку депресії спостерігають в осіб, які пережили життєві потрясіння і надзвичайні ситуації. Війна — це надзвичайна ситуація, що спричиняє збільшення кількості депресивних пацієнтів щонайменше на 20%. Дані офіційних доповідей Організації здоров'я та соціальних зв'язків засвідчили, що кількість суїцидів внаслідок війни збільшується на 22%. Також зазначається, що значна кількість депресивних пацієнтів у групі осіб похилого віку є наслідком тривалого важкого життя в умовах війни. Кількість суїцидів серед них може збільшуватися до 20% (Vuković et al., 2016).

У групі підлітків також виявлено збільшення відсотка депресій. Власне, у цій віковій групі переважає зловживання алкоголем і токсичними речовинами, а також асоціальна поведінка. Багато молодих людей залишають країну.

Люди, які в дитинстві стикнулися із ситуацією військового конфлікту, мають підвищений ризик розвитку психічних розладів, зокрема ПТСР, депресії та розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю. Також вони мають нижчу тривалість життя.

У дослідженні CONNECT, яке було проведено через 8 років після закінчення війни в колишній Югославії у п'яти балканських країнах (Боснії та Герцеговині, Хорватії, Косово, яке на той час було провінцією Сербії, Республіці Македонії та Сербії), а також у трьох країнах Західної Європи (Німеччині, Італії, Великій Британії), взяли участь 3313 осіб, що продовжили проживати на Балканах, та 854 біженці (Crossley et al., 2011). Найважчими психологічними симптомами в обох вибірках стали параноїдальні думки і тривога. Крім того, зазначається, що підвищений рівень параної може бути результатом втрати довіри до людських стосунків в умовах війни, особливо в контексті громадянської війни, яка характеризувала більшу частину конфлікту в колишній Югославії. Отримані дані виявили високу поширеність психічних розладів: у балканській вибірці: 33,5 і 28,3% респондентів повідомили про тривожні розлади і розлади настрою, тоді як серед біженців ці показники становили 43,7 і 43,4% відповідно.

Психічні розлади в період війни та після неї лягають вкрай важким тягарем на населення: за даними проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) огляду 129 досліджень, що пройшли у 39 країнах, кожен п'ятий (22%) із тих, хто за останні 10 років пережив війну або інший збройний конфлікт, страждав на депресію, ПТСР, біполярний афективний розлад (БАР) або шизофренію. При цьому поширеність психічних розладів серед осіб будь-якої миті (так звана миттєва поширеність) для депресивного розладу оцінюється на рівні 13% (ВООЗ, 2022).

Також наслідками війни є міграційні процеси, і війна в Україні, на жаль, не є винятком. Російське повномасштабне вторгнення в Україну призвело до найбільшої хвилі біженців із часів Другої світової війни: понад 7,9 млн осіб залишили країну, тоді як 5,9 млн є внутрішньо переміщеними особами (РБК-Україна, 2023).

Характер проблем під час війни та їхній вплив на населення України

Війна, що триває в Україні, стосується всіх її мешканців без винятку. Тож впливу війни зазнають і військові, і цивільне населення, що перебуває в зоні бойових дій або в окупації,

а також мешканці тилу, внутрішні переселенці та ті, хто виїхав закордон. Тобто все населення України зазнає впливу стресорів воєнного часу. Через війну мільйони українців матимуть негативні наслідки для психічного здоров'я. За прогнозами ВООЗ, у майбутньому близько 15 млн українців потребуватимуть психологічної підтримки, із них 3-4 млн — медикаментозного лікування (ВООЗ, 2022).

Під час війни виникають соціальні проблеми, зокрема такі, що пов'язані безпосередньо з надзвичайною ситуацією: розлучення родин, брак безпеки, втрата засобів до існування, розрив соціальних зв'язків, низький рівень довіри, нестача ресурсів, зростання дітей без батьків тощо. Також мають вплив такі гуманітарні чинники, як переповненість місць проживання, відсутність можливості для усамітнення та відпочинку, розпад традиційних механізмів підтримки. Як наслідок, виникають проблеми психічного здоров'я, зокрема, загострення наявних психічних захворювань (депресія, шизофренія, зловживання алкоголем), зміни стану психічного здоров'я через страждання, гострі реакції на стрес, зловживання алкоголем і наркотичними засобами, розвитку депресій і тривожних станів, наприклад ПТСР.

На жаль, в Україні також наявні ці проблеми, і пов'язані вони насамперед із воєнними діями та всіма їх наслідками (безпосередньо бойові дії, втрата близьких і житла), процесами міграції в межах України та за її кордонами, інформаційною складовою, переживанням за рідних і близьких, фінансово-економічною і соціальною кризою, неочікуваною зміною звичного життя, проблемами особистості на мікрорівні (негараздами в сім'ї, її розпадом, дистанціюванням родин), проблемами у професійній сфері (втратою роботи, зменшенням заробітної платні), психоемоційними порушеннями (відчуттям розчарування, тривоги, безнадійності), порушенням фізичного благополуччя.

Клінічні особливості депресивних розладів, зумовлених війною

Типовими клінічними ознаками депресивних розладів є знижений настрій, втрата кола зацікавленості, втрата енергії, наявність песимістичних думок про майбутнє, суїцидальні думки, наміри та дії, а також різноманітні порушення сну. До додаткових симптомів належать втрата інтересу до роботи, неспроможність отримувати задоволення, зниження життєвої активності, погана концентрація уваги, зниження самооцінки, почуття провини, плаксивість, нездатність приймати рішення, втрата надії на майбутнє, зменшення ваги (або навпаки, її збільшення), зниження сексуальної активності.

Клінічними особливостями депресивних розладів, зумовлених війною, є:

- відтермінований розвиток симптомів депресії та тривоги;
- переважання в скаргах переживань того, що відбувається;
- очікування погіршення загальної ситуації в Україні;
- переживання щодо нерозуміння того, коли закінчиться війна;
- хвилювання за своїх близьких;
- когнітивна складова, що характеризується наявністю думок і переживань про негативний вплив на загальний стан організму;
- очікування сирен та обстрілів;
- переживання, пов'язані зі зниженням матеріальних можливостей через втрату роботи;
- неочікувані спогади про те, що довелося пережити;
- уникання спілкування з оточуючими;
- жажливі сновидіння пережитих подій.

Також слід додати, що в структурі депресивних розладів спостерігають симптоми ПТСР.

Складності діагностики депресивних розладів в умовах війни

Вчасну діагностику депресивних розладів ускладнює не своєчасне звернення по допомогу внаслідок того, що люди розцінюють свій поганий настрій, розгубленість, складність прийняття рішень, стомлюваність, зниження соціальної активності як безпосередній вплив війни. Також негативно позначається наявність психотравматичних переживань — втрата близьких або знайомих, пошкодження чи позбавлення житла, сирени та обстріли, зміна звичного способу життя, переживання нових незвичних емоцій, які оцінюються



Т.В. Панько

як вплив ситуації, а не як захворювання. Зрештою, негативний вплив також має нерозуміння того, де саме шукати допомогу, особливо за відсутності можливості отримати медичну допомогу (зруйновані лікарні), або куди звернутися по допомогу в разі внутрішньої або зовнішньої міграції.

За прогнозами, через повномасштабну війну кожен п'ятий українець має ризик захворіти на психічні розлади, як-от депресія і ПТСР. Це означає, що сьогодні в Україні 8,5 млн осіб потенційно мають ризик розвитку психічних розладів, зокрема депресії та ПТСР.

Упродовж 2018–2020 рр. відділ пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України досліджував 270 внутрішньо переміщених осіб (ВПО) із Донецького і Луганського регіонів. Так, у 108 із них було виявлено психічні розлади, зокрема органічний афективний (депресивний) розлад (14,81%), органічний тривожний розлад (9,26%), помірний депресивний епізод (16,67%), рекурентний депресивний розлад (6,48%), розлади адаптації (35,19%), ПТСР (17,59%).

Особливості терапії

Депресивні розлади обов'язково потрібно лікувати, при цьому терапія має бути комплексною і поєднувати фармако- (антидепресанти, анксиолітики, антипсихотики) і психотерапію (когнітивно-біхевіоральну, сімейну, групову), а також психоосвіту.

Терапію депресивних розладів застосовують:

- за наявності легкого епізоду — в амбулаторних умовах;
- за наявності помірного епізоду можна проводити терапію як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах;
- за наявності помірного епізоду із суїцидальним ризиком та за тяжкого епізоду як із суїцидальним ризиком, так і без нього — виключно в умовах стаціонару.

Основні принципи надання допомоги в разі депресивних розладів під час війни передбачають:

- 1) максимально раннє виявлення симптомів психічного спектра — тривожних, депресивних, інших емоційних порушень, розладів сну, когнітивних порушень;
- 2) оцінювання виявлених психічних порушень як первинних психічних розладів або як рецидивів уже наявних психічних розладів;
- 3) обов'язкову комплексну терапію (фармако- і психотерапію);
- 4) диференційований характер терапії залежно від даних анамнезу, спадкових особливостей, клінічної симптоматики, особистісних особливостей пацієнтів;
- 5) використання антидепресантів (АД) для впливу на зворотний розвиток депресивної симптоматики (під час вибору АД слід брати до уваги не лише їхній вплив на депресивну симптоматику, але й на загальний сомато-неврологічний стан пацієнта);
- 6) дотримання етапності та послідовності в реалізації терапевтичних заходів;
- 7) здійснення спадкоємності в процесі лікування;
- 8) оптимальну тривалість терапії;
- 9) надання психопрофілактичних рекомендацій.

Для терапії депресій обов'язково застосовують АД: трициклічні АД (амітриптілін, кломіпрамін, анафраніл, іміпрамін, імізін, меліпрамін), інгібітори моноамінооксидази (МАО) (ніаламід, нуредаль, інказан, бефол, піразидол), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН) (дулоксетин, венлафаксин, левомолнаціпран, вортіоксетин), а також норадренергічні і специфічні серотонінові АД (NaSSA). СІЗЗС

та СИЗСН зазвичай пацієнти переносять краще, ніж інші класи АД, крім того, вони є безпечнішими щодо передозування.

Місце сертраліну в терапії депресивних розладів

Препаратами вибору для лікування депресивних розладів є препарати СИЗС, зокрема сертралін (Стимулотон®), тому його призначають для лікування депресії найчастіше (NHS, 2011). Сертралін рекомендовано як препарат 1-ї лінії для лікування депресії.

Показаннями для застосування сертраліну (Стимулотон®) є:

- лікування великих депресивних епізодів;
- запобігання рецидиву великих депресивних епізодів;
- панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії;
- обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих і дітей віком 6-17 років;

- соціальний тривожний розлад;
- ПТСР.

Сертралін (Стимулотон®) належить до СИЗС, які мають специфічні особливості, що зумовлюють його затребуваність у клінічній практиці. Зокрема, він є препаратом збалансованого типу, який не спричинює загострення тривожності й емоційної напруженості, що дає змогу розширити сферу його застосування. Сертралін належить до СИЗС II покоління, оскільки в його структурі змінено геометрію АД на молекулярному рівні, внаслідок чого вдалося досягти більш точної взаємодії з рецептором. Так, під час порівняння S- і R-енантіомерів виявилось, що S-енантіомер активної речовини в 30 разів сильніше інгібує зворотне захоплення серотоніну, ніж його оптичний антипод (Sorriani et al., 2009).

Сертралін є одним із небагатьох АД, які дозволено до вживання в дитячій популяції, що може свідчити про його сприятливий рівень безпеки. Він добре зарекомендував себе в терапії пацієнтів із депресією з коморбідними психічними порушеннями, що розширює діапазон його використання як у психіатрії, так і в загальномедичній практиці: хронічний больовий синдром, булемія, ожиріння, алкоголізм, ОКР, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, панічні розлади тощо.

Застосування сертраліну сприяє значній редукції депресивної симптоматики, а також поліпшенню практично всіх досліджуваних параметрів когнітивного профілю, зокрема пам'яті, уваги, швидкості реакції, психомоторних і виконавчих функцій (Akharin et al., 2018).

Сертралін (Стимулотон®) має переваги в лікуванні пацієнтів із депресивними та тривожними розладами, а саме:

- є препаратом першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості;

- має показання до застосування в дітей віком від 6 років;
- зручний вибір дозування — раз на добу;
- кращий вибір із СИЗС за кардіоваскулярної патології;
- оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії;

- має доведену біоеквівалентність оригінальному сертраліну;

- володар премії за інновацію 2004 року;
- єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах (50 і 100 мг), а також має низький ризик медикаментозної взаємодії.

Дозування Стимулотону® стартує від 50 мг раз на добу зранку. Через тиждень дозу можна підвищити залежно від зворотної динаміки. Для досягнення ефекту максимальна доза препарату становить 200 мг/добу.

Загалом при великих депресивних епізодах, а також для запобігання рецидиву великих депресивних епізодів Стимулотон® призначають у дозуванні 50 мг раз на добу, при панічних розладах із наявністю або відсутністю агорафобії — по 25 мг раз на добу, при ОКР у дорослих і дітей віком від 6 років — 50 мг раз на добу, при соціальному тривожному розладі — 25 мг раз на добу, при ПТСР — 25 мг раз на добу.

Щодо симптомів відміни після припинення терапії сертраліном, то слід уникати раптового скасування препарату. У разі припинення лікування сертраліном, щоб знизити ризик розвитку синдрому відміни, дозу слід поступово знижувати щонайменше протягом 1-2 тиж. Якщо після зниження дози препарату або припинення його застосування з'являються нестерпні симптоми, може бути доцільним відновлення застосування препарату в раніше призначеному дозуванні. Надалі лікар може продовжувати знижувати дозування, але більш поступово.

Специфічні мішені психотерапевтичного впливу при депресивних розладах

При лікуванні депресивних розладів, крім АД, слід обов'язково використовувати психотерапевтичні заходи. Власне, психотерапевтичний вплив має бути орієнтований не лише на клінічні ознаки депресії, а й на ті психологічні зміни, які спостерігають під час перебігу депресивного розладу. Для цього слід визначити мішені терапевтичного впливу.

Зокрема, антивітальним тенденціям притаманна характерна наявність антивітальних переживань безпорадності й негативного сприйняття власного життя, свого минулого й майбутнього, відчуття самотності, тривожних румінацій, які, своєю чергою, оформлюються у вигляді антивітальних думок.

Для антивітальної поведінки характерна наявність переконань про себе як про безпорадну перед перешкодами особою; сприйняття майбутнього як невизначеного й похмурого,

а власного минулого — як негативного. Вона проявляється у вигляді усамітнення, відсторонення від оточуючих, зниження активності, а також пасивності та песимізму. Для тривожних румінацій характерні обмірковування досвіду неспіху, невдач і подій, що турбують, тоді як ретроспективна фіксація на негативі посилює емоційну напругу та сприяє її накопиченню.

При цьому сприйняття часу залежить від тяжкості депресивного епізоду: за легкого депресивного епізоду пацієнти у теперішньому часі відчувають свій стан, порівнюючи його з емоційною оцінкою минулого, та відчувають сумнів щодо власної якісної реалізації у майбутньому.

У разі помірною депресивного епізоду пацієнти в теперішньому часі чітко усвідомлюють, що вони хворі на депресію, та сприймають своє минуле і майбутнє кризь цей стан, починаючи втрачати надію на покращення стану. За тяжкого депресивного епізоду пацієнти вже не пов'язують свій стан із минулим, усвідомлюють наявність депресії в теперішньому часі і вкрай песимістично ставляться до майбутнього.

Психотерапія при депресивних розладах

Психотерапевтична програма для лікування депресивних розладів має охоплювати когнітивно-біхевіоральну психотерапію (КБТ), сімейну психо- та арт-терапію.

Зокрема, КБТ орієнтована на позитивізацію установок щодо теперішнього й майбутнього. При цьому використовують такі техніки, як:

- аналіз переживань, що спрямований на зміну хворобливого уявлення пацієнта про власну безпорадність щодо себе і хвороби, та безвихідь щодо депресивного розладу;

- віддалення — методика, яка полягає в тому, що пацієнт має обрати об'єктивну позицію щодо до власних думок, тобто віддалитися від них. Методика передбачає три компоненти: усвідомлення автоматичності «поганої» думки, її мимовільності, розуміння того, що така схема виникла раніше за інших обставин або була нав'язана іншими ззовні; усвідомлення того, що «погана» думка неадаптивна, тобто призводить до страждань, страху або розчарування; виникнення сумнівів щодо істинності цієї неадаптивної думки, розуміння того, що така схема не відповідає новим вимогам або новій ситуації.

На першому тижні лікування сеанси проводять щоденно, надалі — тричі на тиждень упродовж 3 тиж., в амбулаторних умовах продовжують 1-2 рази на тиждень упродовж 3 міс.

Сімейна терапія спрямована на аналіз дисфункціональних родинних стосунків, які можуть виступати як такі, що провокують або підтримують симптоми депресії, а також на реструктурування нерациональних форм взаємодії в сім'ї. Так, сучасна системна сімейна терапія зосереджена на зміні негативної атрибуції стосовно хвороби пацієнта, отриманні навичок і наданні підтримки пацієнтові та його родині щодо системності формування родинних стосунків, тобто взаємодетермінованості окремих особистостей і міжособистісних стосунків, згідно з якими стиль спілкування, характер взаємодії, тип виховання — з одного боку, та особистісні особливості членів родини — з іншого, утворюють замкнений гомеостатичний цикл, що постійно відтворюється. У межах сімейної терапії застосовують такі прийоми: уміння слухати, навчання за допомогою запитань, повторення (резюмування), сумарне повторення, уточнення (прояснення) й віддзеркалення афекту, конфронтація, програвання ролей. Кількість сеансів становить 5-7, періодичність — двічі на тиждень.

Арт-терапія націлена на вираження емоцій і почуттів, пов'язаних із переживаннями власних проблем, самого себе; активний пошук нових форм взаємодії зі світом; підтвердження своєї індивідуальності, неповторності та значущості; підвищення адаптивності (гнучкості) у світі, що постійно змінюється. Кількість сеансів арт-терапії — 10, курс має проводитися тричі на тиждень упродовж 1,5 год.

Висновки

За прогнозами ВООЗ, через війну в майбутньому близько 15 млн українців потребуватимуть психологічної підтримки, із них 3-4 млн — медикаментозного лікування.

Своєчасну діагностику депресивних розладів ускладнює не своєчасне звернення по допомогу внаслідок того, що людина розцінює наявні симптоми (поганий настрій, розгубленість, стомленість, зниження соціальної активності тощо) як безпосередній вплив війни.

Препаратами вибору для лікування депресивних розладів є препарати СИЗС, зокрема сертралін (Стимулотон®). Стимулотон® є препаратом першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості. Це єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах (50 і 100 мг). Препарат застосовують для лікування та запобігання рецидиву великих депресивних епізодів, панічних розладів із наявністю або відсутністю агорафобії, соціальному тривожному розладі, ПТСР, а також ОКР у дорослих і дітей віком від 6 років.

Терапія депресивних розладів має бути комплексною і поєднувати фармако- і психотерапії, а також психоосвіту. Саме такий комплексний підхід забезпечує високу якість лікування депресії та запобігає розвитку рецидивів у майбутньому.

Підготувала **Олександра Демецька**

Стимулотон®

Європейський сертралін



Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах: 50 мг і 100 мг

Зручний режим дозування — один раз на добу¹

Володар Премії за Інновацію 2004 року

Кращий вибір з СИЗС при кардіоваскулярній патології²

Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну³

Показання

- Великі депресивні епізоди
- Запобігання рецидиву великих депресивних епізодів
- Панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії
- Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років
- Соціальний тривожний розлад
- Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР)

1. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 2. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2-8. 3. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг білістер, № 30; табл. в/о 100 мг білістер, № 28. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами MAO. Побічні реакції. Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № UA/3195/01/01-02. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Скринінг, діагностика та лікування діабетичної сенсомоторної полінейропатії: консенсусні рекомендації

Діабетична сенсомоторна полінейропатія уражає приблизно третину пацієнтів із цукровим діабетом, спричиняє підвищений ризик смертності та зниження якості життя, проте нині залишаються проблеми з адекватним виявленням захворювання, а пацієнти не отримують належного лікування. До вашої уваги представлено огляд настанов щодо скринінгу, діагностування та лікування цього стану, які були розроблені консенсусною групою фахівців та опубліковані у виданні *Diabetes Res Clin Pract* (D. Ziegler et al. «Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations» 2022 Apr; 186: 109063).

Діабетична нейропатія — стан, який розвивається на тлі цукрового діабету (ЦД), проявляється соматичними та/або вегетативними симптомами з боку периферичної нервової системи і не може бути пояснений іншими причинами розвитку периферичної нейропатії (ADA/AAN, 1988; Pop-Busui et al., 2017; Standards of Medical Care in Diabetes, 2020). За даними досліджень, діабетична сенсомоторна полінейропатія (ДСПН) є найпоширенішою формою діабетичної нейропатії, яка вражає приблизно третину пацієнтів із ЦД зі щорічною частотою захворюваності приблизно 2 % (Ziegler et al., 2014). Власне, до 50 % випадків ДСПН можуть бути безсимптомними, але 13–26 % пацієнтів мають класичні симптоми: біль, парестезії та оніміння, особливо в стопах і литках, які часто посилюються вночі, погіршуючи функціонування, якість життя та сон (Ziegler et al., 2022).

Хронічний периферичний нейропатичний біль визначається як постійний або рецидивний, що триває ≥ 3 міс., спричинений ураженням або захворюванням периферичної соматосенсорної нервової системи (Scholz et al., 2019). Зокрема, хронічна болісна ДСПН, яка виникає приблизно у чверті пацієнтів із ЦД, є предиктором смертності від усіх причин, нейропатичних виразок стопи, а також серцево-судинної захворюваності та смертності (Ziegler et al., 2014; Coppini et al., 2000; Young et al., 2009).

У дослідженні контролю серцево-судинного ризику при діабеті ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) анамнез ДСПН була найважливішим предиктором підвищення смертності в осіб із ЦД 2-го типу, які отримували високоінтенсивну терапію, спрямовану на досягнення показника глікованого гемоглобіну (HbA1c) $< 6,0$ % (Calles-Escandón et al., 2010).

Ретроспективне когортне дослідження продемонструвало підвищений ризик судинних подій і смертності у пацієнтів із ЦД 2-го типу з болісною ДСПН порівняно з особами із безболісною формою, а в епідеміологічному дослідженні встановлено, що периферична нейропатія є поширеною та пов'язана зі смертністю населення США незалежно від наявності ЦД (Larin et al., 2020; Hicks et al., 2021).

Попри значний вплив на захворюваність і смертність, ДСПН залишається недооціненою як лікарями, так і пацієнтами. Так, у популяційному опитуванні, здійсненому в Німеччині, у 77 % випадків особи з ДСПН не знали про цей розлад (відповіли «ні» на запитання «Чи лікар повідомляв коли-небудь про наявність у вас ураження нервів, нейропатії, полінейропатії чи діабетичної стопи?»), а приблизно чверть пацієнтів із ЦД ніколи не проходили обстеження стоп (Bongaerts et al., 2013).

У межах німецької освітньої ініціативи болісну та безболісну ДСПН раніше не діагностували у 57 і 82 % учасників із ЦД 2-го типу відповідно (Ziegler et al., 2018). За даними популяційного опитування в Німеччині, лише 38 % пацієнтів із болісною ДСПН (тобто із середнім рівнем болю протягом останніх 4 тижнів ≥ 4 за числовою шкалою оцінювання больового синдрому, де 0 — немає больових відчуттів, а 10 — найсильніший біль) отримували медичне лікування переважно нестероїдними протизапальними препаратами, ефективність яких не продемонстровано при нейропатичних больових станах (Meisinger et al., 2018).

Недостатня діагностика та неналежне лікування ДСПН у клінічній практиці може бути пов'язане з недотриманням чинних рекомендацій. Так, опитування серед сімейних лікарів у Німеччині засвідчило, що лише 51 % однозначно позитивно оцінювали відповідні настанови та вважали їх корисними для ведення такої популяції пацієнтів. Дотримання клінічних рекомендацій часто сприймається як ускладнене та/або таке, що обмежує свободу дій клініцистів (Wangler and Jansky, 2020).

Учасники Міжнародної консенсусної конференції з діагностики та лікування діабетичної сенсомоторної полінейропатії в клінічній практиці, яка відбулася в режимі онлайн 11–12 листопада 2020 р. з нагоди Всесвітнього дня боротьби з діабетом, поставили за мету створити практичні настанови та алгоритми скринінгу, діагностики та лікування пацієнтів із ДСПН.

Принцип створення консенсусу

До робочої групи увійшли 15 авторитетних експертів (14 діабетологів і невролог) світового рівня. Вони визначили завдання — розробити консенсусні рекомендації з використанням ієрархічного підходу на підставі опублікованих доступних даних систематичних оглядів, метааналізів, окремих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та власного клінічного досвіду.

Застосовуючи метод Delphi як підхід структурованої комунікації, експерти заповнювали опитувальники в ≥ 2 раундах (Diamond et al., 2014).

Надалі було виконано додаткове опитування для досягнення консенсусу щодо точних положень та алгоритмів.

Консенсусні рекомендації щодо впровадження настанов у клінічну практику

На думку авторів, оновлені рекомендації щодо скринінгу, діагностики та лікування ДСПН зацікавляють як лікарів загальної практики, так і вузьких спеціалістів через високу поширеність захворювання, його соціально-економічний вплив і наслідки для здоров'я, міждисциплінарний характер, необхідність дотримуватися балансу потенційних ризиків і доведених переваг лікування для окремих пацієнтів, а також оптимальне використання наявних ресурсів.

Таблиця 1. Консенсусні рекомендації щодо скринінгу, клінічної та диференціальної діагностики ДСПН

Скринінг
Анамнез пацієнта має включати характеристики нейропатичного болю, оцінку тяжкості болю та його впливу на повсякденну діяльність і якість сну, а також відомості про безболісні симптоми (наприклад, парестезії, оніміння, сенсорні спотворення)
Для скринінгу або ідентифікації характеристик нейропатичного болю використовуйте відповідні інструменти, як-от опитувальник DN4
Для клінічної діагностики ДСПН на практиці застосовуйте перевірені інструменти для оцінювання нейропатичних симптомів (наприклад, NSS, NDS, MNSI-E)
Діагностування
Двобічне порушення вібраційної чутливості, визначене за допомогою тесту з камертоном (великі волокна) та/або з уколком шпилькою (дрібні волокна) може бути прийнятним як мінімальний критерій для діагностики ДСПН у клінічній практиці
Наявність нейропатичного болю та ознак ДСПН у тому самому розподілі свідчить про болісну ДСПН
Нейропатичний біль із вірогідним нейроанатомічним розподілом, тобто дистально симетричним, може виникати за відсутності клінічної виразної ДСПН
Аномальні результати двобічного скринінгового тестування свідчать про наявність ДСПН і можуть потребувати розширеного діагностичного дослідження
Диференціальна діагностика
Розгляньте інші можливі причини полінейропатії, наприклад, вплив медичних препаратів
Може бути рекомендовано: оцінювання вмісту вітаміну B12, електрофорез протеїну сироватки, визначення рСКФ, встановлення вмісту ТТГ, аналіз формули крові, визначення вмісту магнію, оцінювання активності печінкових ферментів
Додатково може бути рекомендовано визначення статусу вітаміну D
За потреби розгляньте можливість скерування пацієнта на консультацію до невролога
Примітки: ДСПН – діабетична сенсомоторна полінейропатія; DN4 – опитувальник для діагностування нейропатичного болю; NSS – шкала нейропатичних симптомів; NDS – шкала нейропатичних розладів; MNSI-E – Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії, частина для обстеження; рСКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ТТГ – тиреотропний гормон.

Адаптовано за D. Ziegler et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Apr; Vol. 186: 109063.

Таблиця 2. Консенсусні рекомендації щодо фармакотерапії ДСПН

Патогенетично орієнтована фармакотерапія
При симптоматичній ДСПН α -ліпоєва кислота та бенфотіамін схвалені як засоби патогенетично орієнтованої фармакотерапії
Патогенетично орієнтоване лікування α -ліпоєвою кислотою використовуйте за наявності нейропатичного дефіциту
Докази щодо ефективності переконливіші для α -ліпоєвої кислоти, ніж для бенфотіаміну
Симптоматичне лікування
Габапентиніоїди
Габапентин або прегабалін вважають анагетиками першої лінії при болісній ДСПН
Титування дозування зазвичай є доцільнішим при застосуванні прегабаліну порівняно з габапентином
Антидепресанти
Дулоксетин і амітриптілін вважають анагетиками першої лінії при лікуванні болісної ДСПН
Якщо дулоксетин погано переноситься, варіантом терапії може бути застосування венлафаксину
Для лікування болісної ДСПН застосовуйте нижчі дозування, ніж для пацієнтів із депресією
Трамадол
Трамадол вважають знеболювальним препаратом другої лінії для лікування болісної ДСПН
Якщо трамадол недоступний або не є ефективним, застосовуйте оксикодон або тапентадол, а також інші сильні опіоїди залежно від досвіду лікаря
У разі потреби зверніться до фахівців або центрів, які мають досвід застосування сильних опіоїдів
Сильні опіоїди
Ризик зловживання, неправильного використання, залежності та толерантності оцінюйте на початку лікування та регулярно під час подальшого спостереження
Сильні опіоїди вважають анагетиками третьої лінії при лікуванні болісної ДСПН
Регулярно переглядайте результати будь-якого лікування, яке триває понад 3 місяці
Місцеві анагетиками
У клінічній практиці для лікування болісної ДСПН можливо використовувати місцеві анагетиками, як-от крем із капсаїцином (0,025–0,075 %) або пластрин (8 %)
Капсаїцин (8 % пластрин) вважають анагетиком третьої лінії для лікування болісної ДСПН, тоді як доказів ефективності застосування крему бракує

Адаптовано за D. Ziegler et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Apr. Vol. 186: 109063.

До того ж потрібно скоригувати певну неузгодженість настанов щодо фармакотерапевтичних втручань, що може створювати плутанину й знижувати довіру до них (Spallone, 2012).

Консенсусні рекомендації щодо впровадження настанов у клінічну практику:

- Для заохочення впровадження в клінічну практику настанови мають містити чіткі відомості щодо діагностичних процедур, адекватного вибору лікування, дозування та подальшого спостереження пацієнтів.

- Слід підвищувати рівень обізнаності щодо захворювання у пацієнтів (наголошуючи на їх активній ролі) та клініцистів для забезпечення впровадження у клінічну практику скринінгових процедур (навіть за відсутності нейропатичних симптомів), оцінки ризику серцево-судинних та інших чинників, а також належного діагностування та адекватного лікування ДСПН.

- Для економії часу в клінічній практиці скринінг на ДСПН може проводити навчений персонал, як-от медсестри, інструктори з діабету або ортопеди, і його можна додати, наприклад, до обстеження органів зору або інших рутинних процедур.

- Потрібно застосовувати підхід, що ґрунтується на оцінці ризику та результатах скринінгу на мікротамакросудинні ускладнення.

Клінічні характеристики діабетичної сенсомоторної полінейропатії

Проявляється ДСПН зазвичай як залежна від довжини дистальносиметрична сенсомоторна полінейропатія. Найважливішими чинниками, що зумовлюють її розвиток, є вік, зріст, ожиріння, артеріальна гіпертензія, куріння, неналежний контроль глікемії, тривалість діабету, гіпоінсулінемія та несприятливий ліпідний профіль (Tesfaye et al., 2010).

Здебільшого ДСПН, але не завжди, асоціюється з ураженням вегетативної нервової системи, може починатися безсимптомно, і якщо лікування є неналежним, прогресує та стає хронічною. Довгі аксони нижніх кінцівок більш схильні до пошкоджень, тому клінічно спочатку ДСПН переважно розвивається в стопах (Pop-Busui et al., 2017). До того ж згодом вона прогресує проксимально і може також уражати верхні кінцівки. Це відповідає типу аксональної дегенерації «dying-back» («відмирання»), як правило, такі пацієнти мають розподіл нейронної дисфункції за типом «stocking-glove» («панчохи-рукавички») (Gylfadottir et al., 2019).

Ураження сенсорних нервових волокон зумовлює «позитивні» симптоми, як-от біль, парестезії або дизестезії, а також «негативні» — у вигляді гіпестезій щодо різних сенсорних модальностей, пов'язаних із функціями дрібних (температура, біль) і великих волокон (дотик, тиск, вібрація, положення), а також атаксичної ходи. Однак це диференціювання може бути складним для такого симптому, як «оніміння», який можна класифікувати як негативний, якщо пацієнт має на увазі дефіцит відчуття без спонтанних симптомів, або як позитивний, якщо йдеться про «затікання» кінцівок (Arfel et al., 2001).

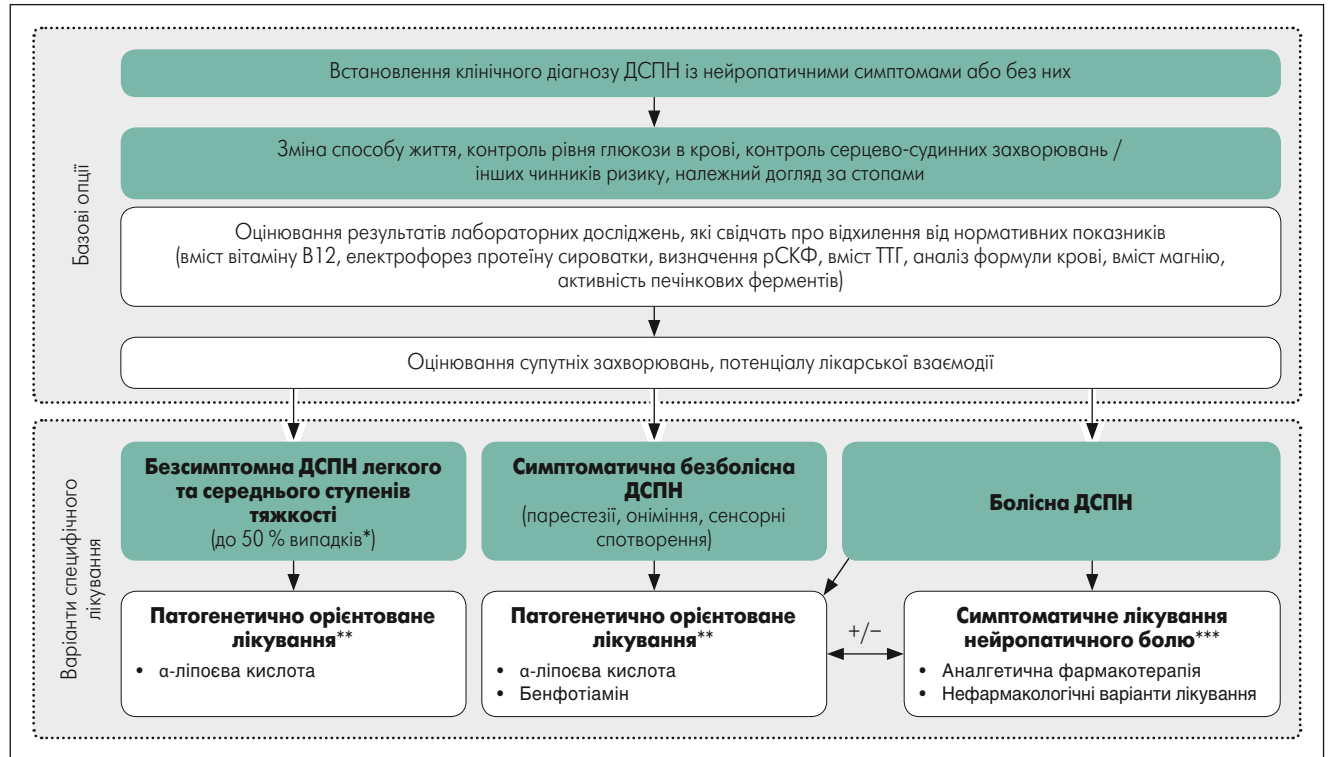
Примітно, що до 50 % постраждалих не повідомляють про симптоми, і навпаки, до чверті осіб із діабетом страждають на болісну ДСПН (Pop-Busui et al., 2017; Ziegler et al., 2014).

Скринінг і діагностування

Базове неврологічне обстеження залучає збір загального та неврологічного анамнезу, огляд стоп та оцінювання неврологічного стану з використанням простих напівкількісних експрес-інструментів (Pop-Busui et al., 2017).

Анамнез та оцінка нейропатичних симптомів

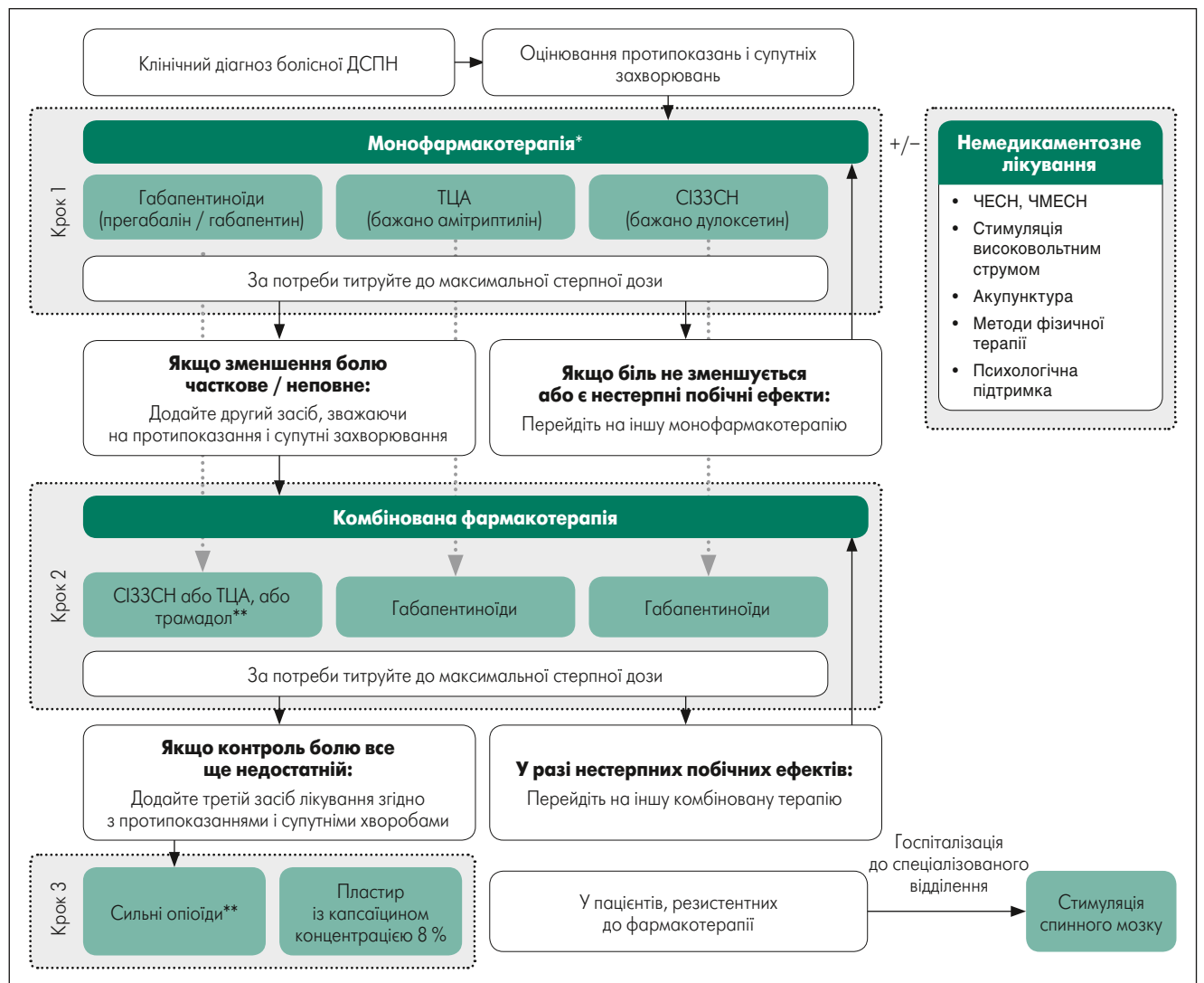
Серед нейропатичних симптомів — біль, який зазвичай описують як печіння, болісний холод, різі, поколювання; відчуття, подібні до ураження електричним струмом, а також безболісні, як-от парестезії (відчуття поколювання або «мурашок»), дизестезії (неприємні аномальні відчуття, спонтанні чи викликані), сенсорна атаксія (атаксична хода) або оніміння (відчуття часто описують як «наче закутаний у вовну» або як «ходьба в товстих шкарпетках»).



Примітки: * Згідно з Pop-Busui R. et al. (2017); ** за можливості; також сприяє зменшенню дефіцитів / порушень / проявів симптомів; *** детальніше на рис. 2; ДСПН – діабетична сенсомоторна полінейропатія; рСКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ТТГ – тиреотропний гормон.

Рисунок 1. Алгоритм вибору варіантів лікування пацієнтів із ДСПН

Адаптовано за D. Ziegler et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Apr. Vol. 186: 109063.



Примітки: * Також можна розглянути патогенетично орієнтовані підходи до лікування; ** за можливості, лише для короткочасного використання; ДСПН – діабетична сенсомоторна полінейропатія; ТЦА – трициклічні антидепресанти; СІЗЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; ЧЕСН – червезкіркова електрична стимуляція нерва; ЧМЕСН – частотно-модульована електромагнітна стимуляція нервів.

Рисунок 2. Алгоритм застосування анальгетичної фармакотерапії та варіантів немедикаментозного лікування при болісній ДСПН

Адаптовано за D. Ziegler et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Apr. Vol. 186: 109063.

Нейропатичний біль може супроводжувати гіпералгезія (надмірна реакція на больові подразники) і алодинія (біль, спричинений зазвичай незначними подразниками, як-от контакт зі шкарпетками, взуттям або постільною білизною). Крім того, нейропатичний біль може заважати повсякденній діяльності, зазвичай посилюється вночі, погіршуючи якість сну (Pop-Busui et al., 2017).

Застосування опитувальника для діагностування нейропатичного болю (DN4) на додаток до простого опитування пацієнта може слугувати корисним інструментом для скринінгу в клінічній практиці (Spallone, 2012). Нейропатичні симптоми можуть відображати іншу патофізіологію (наприклад, біль або парестезії

можуть бути пов'язані зі ступенем компенсаторної регенерації, а не пошкодження нервових волокон), мати неоднорідний тривалий перебіг (як із прогресуванням, так і з регресом) (Määttä et al., 2019).

Використання інструментів скринінгу нейропатичного болю забезпечує вказівки для подальшого діагностичного оцінювання та лікування болю, проте не замінює клінічного судження (Bennett et al., 2007). Інтенсивність (тяжкість) нейропатичного болю та його перебіг можна визначити за допомогою 11-бальної числової оцінної шкали (шкала Лайкерта) або візуальної аналогової шкали.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 12

Зокрема, ризик полінейропатії підвищується при переддіабеті, тому в клінічній практиці слід розглядати проведення скринінгу пацієнтів із перед діабетичним станом, які повідомляють про симптоми ДСПН. У разі ДСПН, як правило, наявне ураження дрібних і великих нервових волокон уже на ранніх стадіях ЦД (Ziegler et al., 2014).

Отже, перевірка функції волокон обох типів за допомогою відповідних експрес-тестів є однаково важливою.

Клінічне обстеження на наявність ДСПН залучає використання напівкількісних інструментів для експрес-тестування (Gylfadottir et al., 2019). У клінічній практиці оцінювання функції великих сенсорних нервових волокон здійснюють завдяки вимірюванню відчуття вібрації (за допомогою камертона Рюделя–Зайффера або альтернативного вібраційного приладу), відчуття положення (пропріоцепції) та сприйняття дотику / тиску (наприклад, за допомогою монофіламенту 10 г або сенсорного тесту Іпсвіча) (Rayman et al., 2011; Schaper et al., 2020). Оскільки відчуття вібрації фізіологічно знижується з віком, важливо брати до уваги вікові нормативні значення.

Під час застосування монофіламентного тесту на тильній поверхні великого пальця стопи можна ідентифікувати ДСПН, а при його виконанні на підшві — виявляти високий ризик утворення виразки (Perkins et al., 2001).

Функцію дрібних нервових волокон у клінічній практиці можна оцінити переважно за допомогою перевірки болю/відчуття уколу та розрізнення температури (Paisley et al., 2002; Viswanathan et al., 2002).

Диференційна діагностика

Спонукаючи лікаря розглянути причини ДСПН, відмінні від ЦД, і скерувати пацієнта для детального неврологічного обстеження мають:

- переважання моторного дефіциту над сенсорним, виразна асиметрія неврологічного дефіциту, швидкий розвиток або прогресування симптомів або дефіциту, мононейропатія та ураження черепних нервів;
- прогресування нейропатії, попри оптимізацію глікемічного контролю;
- поява симптомів і дефіциту у верхніх кінцівках;
- сімейний анамнез недіабетичної нейропатії;
- неврологічні ознаки, що перевищують типові для ДСПН;
- неможливість встановлення діагнозу ДСПН через клінічне обстеження за допомогою вищезгаданих напівкількісних експрес-тестів (Papanas et al., 2013).

Найважливіші диференційні діагнози: нейропатії, спричинені зловживанням алкоголем; уремію, гіпотиреоз, моноклональну гаммапатію, дефіцит вітаміну В12, парапротеїнемії, захворювання периферичних артерій, рак, запальні та інфекційні захворювання, наслідки вживання нейротоксичних препаратів. Слід брати до уваги причини, які можуть відрізнитися в різних країнах, а також у міських і сільських районах.

За даними метааналізу W. Yang et al. (2019), пацієнти із ЦД, які отримували метформін, мали підвищений ризик дефіциту вітаміну В12. Тому запропоновано щорічно оцінювати статусу вітаміну В12 у пацієнтів із ЦД, які отримували метформін.

Консенсусні рекомендації щодо скринінгу, клінічної діагностики та диференціальної діагностики ДСПН наведено в таблиці 1.

Консенсусні рекомендації щодо обстеження окремих сенсорних модальностей

Відчуття вібрації

- Відчуття вібрації можна перевіряти за допомогою камертона.
- Тильна поверхня великого пальця стопи (міжфаланговий суглоб) — основне місце огляду.
- При використанні камертона Рюделя–Зайффера слід брати до уваги залежні від віку межі чутливості (Martina et al., 1998).
- Для автоматизованих пристроїв застосовують граничні значення, надані виробником.
- За браком відкаліброваного камертона можна використати простіший вібраційний інструмент (Perkins et al., 2001).

Відчуття тиску / дотику

- Відчуття тиску / дотику можна перевірити за допомогою монофіламенту 10 г, ватної палички чи серветки.
- За допомогою цього тесту можна визначити наявність ДСПН і високого ризику утворення виразок стопи, залежно від місця застосування.
- Під час ідентифікації ДСПН:
 - тильна частина великого пальця стопи є основним місцем огляду;
 - відчуття тиску/дотику вважається порушеним, якщо принаймні п'ять із восьми контактів (по чотири на кожному стопу) пацієнт не відчуває (Perkins et al., 2001).
- У ситуаціях з обмеженими ресурсами альтернативою може бути тест на дотик Іпсвіча (Rayman et al., 2011; Schaper et al., 2020).
- Наявність алодинії можна визначити за допомогою ватної палички, м'якої щітки або серветки, а також опитування пацієнта про те, чи викликає подразник хворобливі відчуття.

Відчуття болю / уколу

- Відчуття болю або уколу можна перевірити за допомогою приладів Neurotip™/Neuropens, уколу шпилькою або чимось подібним.
- Тильний бік стопи та великого пальця ноги є основними місцями огляду.
- Відчуття болю вважається порушеним, якщо пацієнт принаймні два із трьох контактів не сприймає як «болючі».
- Хворобливі ділянки можна перевірити на гіпералгію.
- Відчуття температури
- Відчуття температури можна перевірити за допомогою приладу Tiptherm® чи предметів із різною теплопровідністю (що сприймаються як «холодні» та «теплі»).
- Тильний бік стопи та великого пальця ноги є основними місцями огляду.
- Відчуття температури вважається порушеним, якщо принаймні два з трьох контакти не розрізняються.

Лікування пацієнтів із діабетичною сенсомоторною полінейропатією і нейропатичним болем

Згідно з консенсусними рекомендаціями розгляньте тристоронній підхід до лікування:

1. Оптиміальне лікування ЦД, що охоплює зміну способу життя, інтенсивний контроль рівня глюкози та мультифакторне втручання для зменшення серцево-судинного ризику. Патогенетично орієнтована фармакотерапія.
2. Симптоматичне зменшення болю.

Етіотропна терапія

У масштабному дослідженні Look AHEAD за участю осіб із надмірною вагою або ожирінням і ЦД 2-го типу менш помітне збільшення ознак нейропатичних симптомів спостерігалось в групі, яка дотримувалася інтенсивної програми зміни способу життя (зниження маси тіла завдяки зменшенню споживання калорій і збільшенню фізичних навантажень) порівняно з групою контролю (Look AHEAD Research Group, 2017).

За даними дослідження DCCT/EDIC, інтенсивна інсулінотерапія, спрямована на досягнення майже нормальної глікемії, є важливою для запобігання або затримки прогресування ДСПН у пацієнтів із ЦД 1-го типу, проте подібних переконливих доказів щодо пацієнтів із ЦД 2-го типу бракує (Martin et al., 2014; Boussageon et al., 2011).

Проте загально визнано, що для запобігання або уповільнення прогресування ДСПН у пацієнтів із ЦД (як 1-го, так і 2-го типів) контроль рівня глюкози має бути оптимізований (Pop-Busui et al., 2017).

Патогенетично орієнтована фармакотерапія

Патогенез діабетичної нейропатії є багатофакторним (Biessels et al., 2014). Гіперглікемія та дисліпідемія призводять до надлишку субстрату в мітохондріях, що веде до мітохондріальної дисфункції та надмірної продукції активних форм кисню (АФК) і реактивних карбонілів. АФК та опосередковане карбонільним стресом пошкодження ядерної ДНК активують полі(АДФ-рибозо)полімерази-1.

Попереднє інгібування ключових гліколітичних ферментів окисним стресом активує основні шляхи, залучені

до розвитку діабетичної нейропатії: поліоловий і гексозаміновий шлях, активність протеїнкінази С (PKC) і шлях кінцевих продуктів глікації (Bönhof et al., 2019).

На основі цих патогенетичних механізмів розроблено фармакотерапію для впливу на основний процес розвитку нейропатії (не для симптоматичного лікування болю) (Boulton et al., 2013).

У низці країн для лікування ДСПН схвалено застосування антиоксиданту α-ліпоєвої кислоти та бенфотіаміну (похідного тіаміну, інгібітора кінцевих продуктів глікації) (Balakumar et al., 2010; Papanas et al., 2014).

Як відомо, у деяких країнах дозволено застосовувати актовегін (депротеїнізований ультрафільтрат телячої крові, інгібітор полі(АДФ-рибозо)полімерази) та епалрестат (інгібітор альдозоредуктази) (Ziegler et al., 2009; Hotta et al., 2006).

Консенсусні рекомендації щодо патогенетично орієнтованої фармакотерапії ДСПН узагальнено в таблиці 2.

Симптоматичне лікування болісної діабетичної сенсомоторної полінейропатії

У консенсусі зазначено, що слід брати до уваги такі загальні міркування щодо фармакотерапії пацієнтів із нейропатичним болем:

- Для кожного пацієнта слід визначити відповідний препарат на підставі ефективності та побічних явищ, застосовуючи ретельне титрування дозування.
- Брак ефективності слід оцінювати лише після 2–4 тиж. лікування з використанням адекватної дози.
- Зменшення болю на 30–49% можна вважати «клінічно значущою» відповіддю, а на ≥50% — переконливим полегшенням болю, асоційованим із важливим позитивним впливом на порушення сну, втому та депресію, а також на якість життя, функціонування та професійну діяльність.
- Оскільки дані клінічних досліджень свідчать про максимальну відповідь 50 % для будь-якої монотерапії, корисними можуть бути комбінації знеболювальних засобів.
- Необхідно зважати на потенційну взаємодію лікарських засобів, оскільки поліпрагмазія є частим явищем у пацієнтів із ЦД (Ziegler et al., 2014; Ziegler and Fonseca, 2015).

Класи препаратів, які найчастіше рекомендують для лікування болісної ДСПН, включають ліганди α2δ-субодиниці (прегабалін, габапентин), С13ЗСН (переважно дулоксетин) і трициклічні антидепресанти (переважно амітриптилін).

Зокрема, рекомендації щодо застосування цих та інших препаратів для симптоматичного лікування болісної ДСПН наведено в таблиці 2.

На рисунку 1 представлено алгоритм вибору варіантів лікування пацієнтів із ДСПН у клінічній практиці згідно з консенсусними рекомендаціями.

Алгоритм анагетичної моно- та комбінованої фармакотерапії та варіантів немедикаментозного лікування болісної діабетичної сенсомоторної полінейропатії у клінічній практиці з консенсусними рекомендаціями наведено на рисунку 2.

Висновки

Автори представленого консенсусу зазначають, що зростаючий тягар ЦД та його ускладнень, зокрема діабетичної сенсомоторної полінейропатії, становить серйозну проблему для служб охорони здоров'я. Останніми десятиліттями було досягнуто прогресу в розумінні патофізіології найпоширенішої форми діабетичної нейропатії, проте залишаються проблеми з її діагностуванням та лікуванням. Для усунення цих недоліків слід впроваджувати ефективні стратегії, спрямовані на раннє виявлення та профілактику діабетичної сенсомоторної полінейропатії.

Ефективність доступних методів лікування популяції таких пацієнтів обмежена, тож необхідна оптимізація арсеналу терапевтичних засобів для боротьби з діабетичною сенсомоторною полінейропатією, зокрема оновлення терапевтичних алгоритмів.

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.diabetesresearchclinicalpractice.com

Велика зіниця проти малої: диференціальна діагностика анізокорії

На початку лютого 2023 року відбулася науково-практична конференція «Зимня школа НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія». Під час заходу провідні науковці обговорювали питання міждисциплінарних підходів у терапії артеріальної гіпертензії, інсульту, цукрового діабету, головного болю, істерії тощо. Як і завжди, експерти школи НЕПіКа ділилися клінічними кейсами для підвищення обізнаності лікарів-практиків щодо актуальних методів діагностики та лікування.

Клінічні питання, що постають перед лікарями за первинного огляду пацієнта, потребують знань з анатомії та інших медичних дисциплін, що допомагає диференціювати причину патологічного стану. Одним зі складних розділів медичної науки, що виник на межі двох спеціальностей, є нейроофтальмологія. Вона фокусується на захворюваннях нервової системи, які мають вплив на органи зору. Одним із таких станів є анізокорія. Зі змістовною доповіддю, присвяченою діагностуванню анізокорії та практичним порадам щодо ведення пацієнтів виступив завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос.

Анізокорія — це стан, для якого характерна асиметрія у розмірах зіниць. У нормі різниця розмірів двох зіниць в умовах навколишнього освітлення кімнати не має перевищувати 0,4 мм. Якщо цей показник є більшим, можна запідозрити анізокорію.

Насамперед за наявності такого стану слід визначити, яка саме зіниця є дефектною. Для цього необхідно пам'ятати, що контроль розміру зіниці залежно від освітленості відбувається через її звуження (міозу) або розширення (мідріазу) за участю автономної нервової системи. Зміна розмірів зіниці відбувається за допомогою двох розташованих у райдужній оболонці непосмугованих м'язів: сфінктера і дилатора. Іннервація м'яза-розширювача зіниці (лат. *musculus dilator pupillae*) здійснюється симпатичними волокнами, що беруть початок із верхнього шийного вузла (симпатичного стовбура). М'яз-антагоніст — звужувач зіниці (лат. *musculus sphincter pupillae*) іннервується парасимпатичними волокнами, що беруть початок від додаткового ядра (ядра Едінгера—Вестфала) окоорухового нерва (III пара черепно-мозкових нервів).

У реакції мідріазу основними ланками механізму є симпатична активація та парасимпатична релаксація сфінктера зіниці. І навпаки, у разі міозу відбувається парасимпатична активація і симпатична релаксація м'яза-звужувача. Під час огляду в різних умовах освітлення можна визначити недостатність симпатичної або парасимпатичної іннервації. Якщо менша за діаметром зіниця не реагує на зниження яскравості світла (тобто не розширюється в сутінках) це може вказувати на недостатність симпатичної іннервації. Найчастіше така ситуація може виникати за синдрому Горнера. Клінічні ознаки окулосимпатичного паралічу (синдром Горнера): птоз верхньої повіки та зворотний птоз нижньої повіки, міоз, енофтальм, ангідроз і гіперемія ураженого боку. Серед інших особливостей — депігментація райдужки у разі вродженого синдрому Горнера. Хоча у більшості випадків синдром Горнера має відносно доброякісний перебіг, він також може бути ознакою важкої патології в ділянці шиї або грудної клітки (наприклад, пухлина Панкоста, дисекція внутрішньої сонної артерії, пухлина кавернозного синуса або аневризми аорти). Для діагностування окулосимпатичного паралічу слід використовувати фармакологічні проби.

Доповідач зазначив, що в основі патогенезу окулосимпатичного паралічу лежать порушення функції шийного відділу симпатичного стовбура нервової системи. Ділянка пошкодження знаходиться з іпсилатерального до симптомів боку. Класично ураження поділяють на центральні та периферичні. Останні за синдромом Горнера можуть бути прегангліонарними (за наявності пошкодження нижче верхнього шийного вузла) або постгангліонарними. Після закапування гідроксамфетаміну в уражене око в разі прегангліонарного пошкодження зіниця буде розширюватись

як зазвичай або надмірно. У здоровому оці спостерігатиметься звичайний мідріаз, тому анізокорія буде зменшена або незмінна. За постгангліонарного пошкодження зіниця ураженого ока після закапування не змінюватиметься через дегенерацію закінчень постгангліонарних волокон, а зіниця здорового ока, навпаки, буде розширюватись, що призведе до збільшення анізокорії. Якщо патологічною є зіниця більшого діаметра, яка залишається розширеною під час освітлення, це свідчить про недостатність парасимпатичної іннервації. Залежно від місця ураження це може спричинити ізольоване розширення зіниці, комбінацію іридоплегії та циклоплегії або внутрішню та зовнішню офтальмоплегію (окооруховий параліч). Тонічна зіниця, як-от за синдромом Голмса—Ейдлі, — це стан, зумовлений ураженнями циліарного ганглія або коротких циліарних нервів, які можуть виникати в очному яблуці, орбіті або бути частиною поширеної нейропатії. Дуже важливо обстежувати цих пацієнтів за допомогою повного ортоптичного оцінювання, і за підозри на параліч III (окоорухового) черепного нерва виконувати термінову візуалізацію для виключення аневризм. Стан, зворотний за ознаками до синдрому Горнера, відомий як синдром Пурфюр дю Пті; він спричинений ураженням симпатичних нервових шляхів у циліоспінальному центрі (бокові роги спинного мозку на рівні сегментів C8-Th1). Клінічні ознаки охоплюють поєднання помірного однобічного мідріазу, екзофтальму, розширення очної щілини, що супроводжується звуженням судин сітківки ока під час офтальмоскопії. До класичної клінічної картини можуть також додаватись гіпергідроз, блідість обличчя і вушної раковини (зона іннервації корінців нервів C1-C4), підвищення внутрішньоочного тиску, біль у ділянці обличчя, язика.

Професор М.М. Орос наголосив, що анізокорія може мати перебіг без скарг із боку пацієнта або супроводжуватись клінічними симптомами, як-от запаморочення, головний біль, зниження гостроти зору, поява «мушок» перед очима, нудота, дискоординація рухів, світлобоязнь, двоїння в очах, що може свідчити про серйозні ураження апарату ока або нервової системи.

Фізіологічна анізокорія — це доброякісний стан, за якого різниця у діаметрі між зіницями становить ≤ 1 мм, при цьому ступінь анізокорії однаковий як в умовах світла, так і в темряві. Цей вид патології відрізняється від синдрому Горнера за швидкістю збільшення діаметра зіниць під час слабкого освітлення. За фізіологічного варіанта анізокорії розширення відбувається протягом 5-6 секунд із моменту зниження яскравості світла, а за синдрому Горнера цей час збільшується до 20 секунд.

Спікер зазначив, що нині невідомо про причину виникнення цього виду анізокорії, але вважається, що вона може бути пов'язана з асиметричним гальмуванням ядер Едінгера—Вестфала (парні парасимпатичні ядра III пари черепних нервів) або є наслідком вроджених аномалій будови райдужної оболонки, які також можуть спричинити асиметрію розміру й форми зіниць і бути наявними з дитинства. Фізіологічна анізокорія не несе загрози життю. Проте в дитячому віці вона пов'язана з високим ризиком розвитку аномалій рефракції. Крім того, анізокорія призводить до підвищеної стомлюваності очей (особливо під час навантаження), опущення та нависання верхньої повіки (птоз), набряку та болючості рогівки, погіршення рухливості очного яблука, вип'ячування очного яблука вперед. Тому лікування фізіологічної анізокорії може охоплювати так звану пейзажотерапію (адже

тривале вдивляння вдалечінь сприяє розслабленню циліарних м'язів і поліпшує психоемоційний стан пацієнта) та застосування лікарських засобів із седативним ефектом.

Унікальним препаратом для комплексного лікування анізокорії, що не має аналогів на фармацевтичному ринку України, є Гамалате В₆. Засіб містить комбінацію чотирьох природних для тканин головного мозку компонентів: у-аміномасляної кислоти (ГАМК), у-аміно-β-оксималяної кислоти (ГАБОМ), вітаміну В₆ (піридоксину гідрохлорид) та магнію. ГАМК утворюється в головному мозку завдяки декарбоксілюванню глутамінової кислоти. Ця реакція, результатом якої є утворення ГАБОМ, каталізується ферментом глутаміндекарбоксілазою та коензимом — вітаміном В₆. Приймання Гамалате В₆ забезпечує екзогенне надходження ГАМК до нервової системи, що забезпечує низку ефектів. ГАМК виконує нейротрансмітерну функцію і пригнічує процеси збудження; залучена в процесах транспортування та використання глюкози в мозку, клітинного дихання, окисативного фосфорилування, регуляції синтезу протеїнів у головному мозку; сприяє сполученню певних амінокислот (лейцин, аланін, фенілаланін) у білки. Утворення ГАБОМ сприяє поліпшенню пам'яті, здатності до навчання, відновленню глибокого сну, усуненню збудження й тривоги. Доведено клінічну ефективність Гамалате В₆ у лікуванні головного болю напруги (Nuñez



М.М. Орос

Sintas and López-Pousa, 1990). На 30-й день лікування 75% учасників дослідження відчували поліпшення стану, що було вдвічі більше, ніж протягом перших 15 днів. При застосуванні з препаратами бензодіазепінового ряду (транквілізатори, протисудомні засоби), а також з іншими седативними засобами (барбітурати) спостерігали взаємне потенціювання ефекту. Заміна лікарських засобів бензодіазепінового ряду (із поступовим зниженням дози) на Гамалате В₆ не погіршила профіль тривожності або будь-якого іншого типу розладів у жодного з пацієнтів. Це доводить високу ефективність засобу, що є аналогічною за лікуванням функціональної астенії з емоційною лабільністю, порушеннями концентрації уваги та пам'яті, депресією та низьким рівнем адаптації.

На завершення доповіді М.М. Орос зазначив, що пацієнти, які отримують терапію Гамалате В₆, майже не повідомляють про побічні реакції, що свідчить про відмінну переносимість засобу без потреби в будь-якій корекції дозування впродовж лікування.

Підготувала Ольга Загора



Гамалате В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

NEW!

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

➤ ГАМК
➤ В6
➤ ГАБОМ
➤ МГГ

Фармакогравітетична група. Психостимуляторі та ностропні засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. у-аміномасляна кислота: гостра ниркова недостатність; піридоксину гідрохлорид: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фізіологів у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики

Лікування пацієнтів із біполярним афективним розладом: оновлений тайванський консенсус

Біполярний афективний розлад (БАР) характеризується порушенням регуляції настрою з періодичними епізодами манії, гіпоманії, депресії та змішаного стану. Тайванське товариство біологічної психіатрії та нейропсихіфармакології (TSBPN, 2012) створило перший тайванський консенсус щодо фармакотерапії пацієнтів із БАР. Пропонуємо до вашої уваги огляд оновленого варіанта консенсусу (C.M. Cheng et al. «Taiwan consensus on biological treatment of bipolar disorder during the acute, maintenance, and mixed phases: The 2022 update». *Asian J Psychiatr.* 2023 Apr; 82: 103480) зі внесеними 2022 року змінами щодо діагностичних критеріїв і підходів до лікування пацієнтів із БАР.

Для біполярного афективного розладу (БАР) характерна хронічна і комплексна дисрегуляція настрою з періодичними симптомами та епізодами манії, гіпоманії, депресії та змішаного настрою. БАР спричиняє зміну настрою, когнітивні й функціональні порушення, підвищує ризики інвалідизації та передчасної смерті (McIntyre et al., 2020a). Субсиндромальні симптоми розладу настрою, навіть без рецидиву, можуть призводити до значного порушення працездатності пацієнтів і погіршувати їх психосоціальне та соціально-економічне функціонування (Moot et al., 2022). Глобальна поширеність БАР I та II типів становить 0,6-1,0 і 0,4-1,1% відповідно; серед населення Тайваню частота БАР дорівнює приблизно 0,42% (Chen et al., 2019; Merikangas et al., 2011). Розуміючи складність фармакологічних втручань при БАР, фахівці TSBPN – члени Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP) і Міжнародного товариства з вивчення біполярного розладу (ISBD) – розробили 2012 р. першу версію тайванського консенсусу щодо фармакотерапії БАР для сприяння міжнародній співпраці, дослідженням та освіті (Bai et al., 2013). Оскільки постійно з'являються нові дані досліджень і розробляються нові ліки, а також вносяться зміни до діагностичних критеріїв (як-от в 5-му виданні Діагностичного й статистичного посібника з психічних розладів [DSM-5] порівняно з 4-м [DSM-IV]), цей консенсус періодично оновлюється відповідно до сучасних теорій і рекомендацій тайванських експертів.

DSM-5 акцентує на «вимірній концепції» розладів настрою при БАР, яка охоплює широке визначення змішаного настрою. Зокрема, у ній зазначено, що для манії зі змішаними ознаками характерний манакальний епізод із принаймні трьома симптомами депресії, а для біполярної депресії (БД) зі змішаними ознаками – депресивний епізод із щонайменше трьома симптомами гіпоманії або манії. У DSM-IV, на противагу цьому, було вузьке категоріальне визначення змішаного епізоду, що вказувало лише на манію зі змішаною депресією і повністю базувалося на синдромах манії та депресії. Дотепер немає спеціальних ліків, схвалених відповідними органами США чи ЄС і створених з урахуванням широких і набагато повніших вимірних змішаних характеристик DSM-5 щодо невідкладного або підтримувального лікування (порівняно з визначеннями DSM-IV щодо змішаних

епізодів). Проте поширеність змішаних станів за гострої манії та БД становить 20-70%, залежно від різних визначень змішаних станів (Grunze et al., 2018). Пацієнти зі змішаними станами мають більше епізодів протягом життя; порівняно з тими, хто має «чисті» симптоми, їм притаманні: вища збудливість, більша кількість супутніх психіатричних захворювань, триваліші періоди нестабільності настрою, вищі показники рецидивів, гірша відповідь на лікування, вища суїцидальність (Grunze et al., 2018; McIntyre et al., 2019, 2020b). Зважаючи на високу поширеність, тяжку клінічну картину, гірший прогноз щодо біполярних змішаних станів та брак схвалених препаратів для їх лікування, в оновленому тайванському консенсусі зроблено акцент на цих ключових питаннях та надано відповідні рекомендації з фармакотерапії БАР зі змішаними ознаками, визначеними DSM-5.

Як і попередній консенсус, оновлена версія базується на настановах WFSBP (Grunze et al., 2009, 2010, 2013, 2018) та інших міжнародних рекомендаціях, зокрема Британської асоціації психофармакології (BAP) (Goodwin et al., 2016) і Канадської мережі з проблем лікування афективних та тривожних розладів (CANMAT) (Yatham et al., 2018, 2021). Щоб акцентувати увагу на балансі між ефективністю та безпекою, досвід тайванських експертів і показання щодо варіантів терапії БАР, схвалені Міністерством охорони здоров'я та соціального забезпечення Тайваню (MOHW), було розглянуто для формулювання поточного стисло емпіричного та практичного посібника для клінічної практики.

Оновлений консенсус містить рекомендації щодо:

- варіантів фармакологічного лікування за епізодів манії, депресії та змішаних епізодів;
- підтримувальної терапії;
- чотирьох важливих клінічних проблем, пов'язаних із лікуванням БАР.

Кожен варіант фармакотерапії класифікують за п'ятьма чинниками: рівнем доказовості (РД); клас рекомендацій, прийнятого для Тайваню (КР-Т); ліцензія MOHW на схвалення лікарських засобів; рекомендоване дозування; результати голосування експертів щодо визначення КР-Т (поданих у відсотках).

Матеріали та методи

Огляд літератури, структура рекомендацій та голосування

Робоча група із шести експертів-психіатрів переглянула опубліковані дані клінічних досліджень і настанов і надала вичерпний огляд оновлених доказів щодо попереднього варіанта тайванського консенсусу. Потім цільова група TSBPN із 34 авторитетних експертів-психіатрів обговорила КР-Т для кожного варіанта лікування та проголосувала за них (незалежно й анонімно) (табл. 1). У червні 2022 року для підтвердження варіантів КР-Т після повторного голосування консенсус представили і ухвалили на науковому симпозиумі TSBPN11. Для рекомендацій із лікування БАР РД визначено як А (сильний), В (обмежений), С (низький) або D (недостатньо доказів), відповідно до кількості рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), відкритих досліджень і звітів про клінічні випадки, доступних для розрахунку ефективності варіантів лікування (Hasan et al., 2019). РД С підрозділяли на: С1 (принаймні одне проспективне відкрите дослідження, що продемонструвало ефективність; щонайменше 10 пацієнтів у групі); С2 (ефективність визначена лише у звітах про випадки або їх серії; <10 пацієнтів); С3 ґрунтується на думці експертів або аналізі Національної бази даних досліджень у сфері медстрахування).

Результати

Гостра фаза симптомів манії

У пацієнтів, які раніше отримували лише літій або вальпроат (Ogawa et al., 2014), комбінована терапія атипичними антипсихотичними засобами (ААПЗ) підвищувала

Таблиця 2. Терапія за фази манії

Лікування	РД	КР-Т (2022)	Рекомендована добова доза для дорослих пацієнтів
Монотерапія за гострої фази симптомів манії			
Літій	A	1	600-1200 мг (рівень у сироватці 0,8-1,3 мг/л)
Вальпроат	A	1	1200-3000 мг (новантажувальна доза 20-30 мг/кг маси тіла; рівень у сироватці 75-100 мг/л)
Арипіпразол	A	1	15-30 мг
Кветіапін	A	1	400-800 мг
Рисперидон	A	1	2-6 мг
Карипразин	A	1	3-6 мг
Оланзапін	A	2	10-20 мг
Запридон	A	2	80-160 мг
Карбамазепін	A	2	600-1200 мг
Галоперидол	A	2	5-20 мг
Паліперидон	B	2	3-12 мг (РД В лише за 12 мг/добу)
Амісульприд	B	2	400-1200 мг
Хлорпромазин	B	3	200-1000 мг
Зотепін	C1	3	200-400 мг
Клозапін	C1	3	100-400 мг (для лікування резистентних ознак манії)
Суплірид	C3	3	400-800 мг
Окскарбазепін	C1	3	900-1800 мг
Клотіапін	C3	3	40-160 мг
Флупентиксол	C3	3	3-18 мг
Флуфеназин	C3		
Локсапін	C3		
Тіоридазин	C3		
Трифлуоперазин	C3		
Комбінована або додаткова терапія за гострої фази симптомів манії			
Літій / вальпроат + кветіапін	A	1	
Літій / вальпроат + рисперидон	A	1	
Літій / вальпроат + оланзапін	A	1	
Літій / вальпроат + арипіпразол	B	1	
Літій + вальпроат	C1	1	
Електросудомна терапія + поточне лікування	C1	3	

Примітки: рекомендовані добові дози можуть відрізнятися через різницю у схваленні; КР-Т – клас рекомендацій, прийнятий для Тайваню; РД – рівень доказовості.

Адаптовано за C.M. Cheng et al., 2023.

відповідь приблизно на 20% (Ketter, 2008). Як було продемонстровано, комбінована терапія ААПЗ та стабілізатором настрою є ефективнішою порівняно з монотерапією антипсихотиками (Ketter, 2008).

Вибір між монотерапією та комбінованою терапією може ґрунтуватися на виникненні епізодів загострення на тлі лікування, попередній терапевтичній відповіді на монотерапію, тяжкості захворювання, клінічних потребах, безпеці та переносимості ліків або особистих перевагах пацієнта (Goodwin et al., 2016; Yatham et al., 2018) (табл. 2). До поточного консенсусу також було внесено деякі зміни щодо фази манії.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

КР-Т	РД і прийнятність (на підставі консенсусу експертів і схвалення МОЗ Тайваню)
1 (сильний)	РД А із хорошою прийнятністю; або РД А із помірною прийнятністю, який рекомендували тайванські експерти; або РД В із хорошою / помірною прийнятністю, який рекомендували тайванські експерти
2 (обмежений)	РД А із помірною прийнятністю; або РД В із хорошою прийнятністю; або РД А зі слабкою прийнятністю, який рекомендували тайванські експерти; або РД В із середньою / слабкою прийнятністю, який рекомендували тайванські експерти; або РД С із хорошою, середньою або слабкою прийнятністю, який рекомендували тайванські експерти
3 (слабкий)	РД А зі слабкою прийнятністю; або РД В із помірною / поганою прийнятністю; або РД С із хорошою, помірною або слабкою прийнятністю; або РД D із хорошою, помірною або слабкою прийнятністю, який рекомендували тайванські експерти
4 (надати рекомендацію неможливо)	Недостатньо доказів (РД D), щоб надати рекомендацію

Примітки: КР-Т – клас рекомендацій, прийнятий для Тайваню (на підставі системи класифікації рекомендацій WFSBP, рекомендацій сучасних тайванських експертів та їхнього клінічного досвіду, з урахуванням співвідношення ризику та користі, витрат і вигод, застосовності цільовою групою населення тощо); РД – рівень доказовості.

Адаптовано за C.M. Cheng et al., 2023.

Монотерапія за фази манії

Класичні стабілізатори настрою, а саме літій, вальпроат і карбамазепін, широко використовують як засоби монотерапії за гострої манії (РДА). Окскарбазепін має подібну до карбамазепіну хімічну структуру, але краще переноситься і менше взаємодіє з ліками (Goodwin et al., 2016). Після створення попереднього тайванського консенсусу 2012 р. не повідомлялося про нові РКД щодо окскарбазепіну; попри це, за даними мережевого метааналізу, пацієнти з гострою манією однаково відповідають на терапію окскарбазепіном і плацебо (Kishi et al., 2022).

За даними спланованих клінічних досліджень та мережевих метааналізів, більшість ААПЗ успішно застосовують за фази манії та вони мають прийнятну переносимість (Kishi et al., 2022; Yildiz et al., 2015). Для кветіапіну, арипіпразолу і рисперидону визначено РДА і КР-Т 1. Порівняно з Тайванським консенсусом (2012), у поточній версії КР-Т для оланзапіну та зипразидону змінено з 1 до 2, попри те, що вони мають РД А. На думку експертів, це пов'язано з тим, що приймання оланзапіну підвищує ризики збільшення маси тіла та метаболічних побічних ефектів (Niufan et al., 2008, Perlis et al., 2006). Проте різниця в кількості голосів за зниження оцінки рекомендацій для оланзапіну була незначною (44 і 56% проголосували за КР-Т 1 і 2 відповідно). Щодо зипразидону, то КР було знижено через його серцево-судинні побічні ефекти, зокрема подовження комбінованого інтервалу інтервалу QT (QTc). У рекомендації CANMAT і ISBD (2018) оланзапін і зипразидон також належать до засобів другої лінії терапії через подібні проблеми (Yatham et al., 2018). Карипразин із КР-Т 1 додано до поточного консенсусу, оскільки дані кількох подвійних сліпих РКД підтвердили його ефективність для невідкладного лікування епізодів манії або змішаних епізодів (Calabrese et al., 2015; Durgam et al., 2015; Sachs et al., 2015).

Азенапін є ще одним ААПЗ із високою ефективністю для лікування за гострої фази симптомів манії (Landbloom et al., 2016; McIntyre et al., 2009; McIntyre et al., 2010); однак азенапін не додано до рекомендацій, оскільки він може бути недоступним на Тайвані. За даними РКД щодо монотерапії паліперидоном за манакальних епізодів, лише висока доза (12 мг/добу), а не низька (3 або 6 мг/добу), була ефективнішою, ніж плацебо, для полегшення симптомів манії (Verwaerts et al., 2012). В іншому РКД застосовували гнучку схему дозування паліперидону (3-12 мг/добу; середня доза 9 мг/добу) і виявили, що паліперидон був дієвішим за плацебо і не поступався за ефективністю кветіапіну в лікуванні пацієнтів із гострою фазою симптомів манії (Vieta et al., 2010). Згідно з поточним консенсусом паліперидон (12 мг/добу) мав РД В і КР-Т 2, що дещо відрізняється від настанов CANMAT та ISBD (2018), де йому присвоєно перший рівень доказовості (для дозувань >6 мг/добу) і його розглядають як засіб лікування першої лінії (Yatham et al., 2018).

Щодо типових антипсихотичних засобів, то галоперидол є єдиним препаратом із РД А, але КР-Т 2 – через відповідні проблеми з безпекою та переносимістю. РД не змінився для інших типових антипсихотичних засобів; проте флуфеназин, локсапін, тіоридазин і трифлуоперазин вилучено з поточного консенсусу через брак доказів високого рівня, тож нині їх не використовують на Тайвані. КР-Т для хлорпромазину, сульпіриду, кветіапіну та флупентиксолу збереглися на рівні 3.

Комбінована, додаткова терапія або аугментація за фази манії

Комбінована терапія лігієм і вальпроатом є дуже поширеною в клінічних умовах, але відповідні докази ефективності отримано лише за результатами неконтрольованих досліджень, які мають РД С1 (Reischies et al., 2002a, 2002b). Зокрема, 50% експертів вважають, що їм притаманний КР-Т 1, на основі їхнього відповідного клінічного досвіду та через труднощі з ініціюванням нових клінічних досліджень. У клінічних випробуваннях з ефективності комбінованої терапії для лікування пацієнтів із гострою фазою манії здебільшого використовували ААПЗ і літій або вальпроат. Для кветіапіну, рисперидону або оланзапіну в комбінації з лігієм або вальпроатом отримано РДА і КР-Т 1 (Durgam et al., 2015). Примітно, що лише 50% експертів проголосували за КР-Т 1 для комбінованої терапії оланзапіном та стабілізатором настрою; порушення метаболізму, побічні ефекти та переносимість цього поєднання лишаються серйозними проблемами. Такий показник подібний до результату монотерапії оланзапіном за манакальної фази. Зменшення класу рекомендації щодо монотерапії оланзапіном є незначним: 44 і 56% експертів проголосували за КР-Т 1 і 2 відповідно. Комбінація арипіпразолу зі стабілізаторами настрою мала показник

РД В, підтверджений даними одного РКД (Vieta et al., 2008c). Порівняно з іншими ААПЗ, що використовують у комбінованій терапії, арипіпразол може мати сприятливіший профіль щодо побічних ефектів (КР-Т 1).

Електросудомну терапію (ЕСТ) розглядають як компонент комбінованої терапії після невдачі медикаментозного лікування. Ранній всебічний огляд даних відкритих досліджень і звітів про клінічні випадки засвідчив, що ЕСТ сприяє ремісії або значущому поліпшенню стану у 80% пацієнтів із фазою манії (Mukherjee et al., 1994). За результатами єдиного подвійного сліпого РКД, у якому порівнювали комбінацію ЕСТ та фармакотерапію з лише фармакотерапією, ЕСТ у поєднанні з хлорпромазином є більш ефективним методом лікування (Sikdar et al., 1994).

Нещодавній метааналіз даних 12 РКД продемонстрував, що, незалежно від режиму засліплення, ЕСТ у поєднанні з фармакотерапією є дієвішою для редукції симптомів манії, ніж фармакотерапія окремо, а відмінності щодо ефективності були помітними протягом трьох-п'яти сеансів терапії або через тиждень лікування (Zhang et al., 2021). Попри брак доказів, ЕСТ рекомендовано пацієнтам із симптомами манії з маяченням або вагітним із тяжкими ознаками манії та як засіб лікування осіб із резистентною до лікування манією (Goodwin et al., 2016; Grunze et al., 2009; Yatham et al., 2018). Експерти визнали унікальну роль ЕСТ у лікуванні особливо тяжких ознак манії через швидкий результат і високу ефективність (за КР-Т 3 і 2 проголосували 47 і 41% експертів відповідно).

Гостра фаза симптомів депресії

Порівняно з консенсусом 2012 р. більшість методів лікування БД не змінилися, однак КР-Т для вальпроату та ламотриджину знижено до 2 (табл. 3).

Монотерапія за фази біполярної депресії

Докази досліджень щодо ефективності монотерапії лігієм за фази депресії є суперечливими (РД D). Зважаючи на те, що літій широко призначають у клінічній практиці та він схвалений МОНВ, його КР-Т залишився на рівні 2.

РД ефективності монотерапії вальпроатом за фази депресії становить В (Bond et al., 2010; Selle et al., 2014), але КР-Т було підвищено до 1 у попередній версії, оскільки вальпроат широко призначають і він схвалений МОНВ. Експерти висловили занепокоєння щодо впливу на метаболізм і несприятливих ефектів у вагітних жінок (Yatham et al., 2018) і проголосували за КР-Т 2 у поточному консенсусі. Хоча метааналіз підтвердив ефективність монотерапії ламотриджином при БД (Geddes et al., 2009), лише одне подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження монотерапії ламотриджином мало позитивний результат (Calabrese et al., 1999). Залежні від дози та швидкості титрування алергічні реакції можуть мати вплив на переносимість ламотриджину в клінічній практиці (Huang et al., 2002; Wong et al., 1999). Отже, РД і КР-Т для монотерапії ламотриджином становлять В і 2 відповідно.

Для монотерапії кветіапіном КР-Т залишився незмінним і становить 1. Цей варіант лікування широко визнаний як засіб монотерапії першої лінії БД із відповідним дозуванням 300-600 мг/добу (Datto et al., 2016; Maneeton et al., 2012; Sanford and Keating, 2012; Selle et al., 2014).

Для монотерапії луразидоном, новим ААПЗ, за гострої фази БД, визначили РДА і КР-Т 1 (Loebel et al., 2014a). Луразидон (40-120 мг), який має сприятливу переносимість, широко використовують як засіб монотерапії першої лінії та в комбінованій терапії з лігієм / вальпроатом для лікування пацієнтів із БД (Loebel et al., 2014a, 2014b; Suppes et al., 2016; Wang and Osser, 2020).

Карипразин має РДА і КР-Т 2, проте його ще не схвалено для лікування пацієнтів із БД на Тайвані (Durgam et al., 2016). Доведено, що кетамін є новим швидкодіючим антидепресантом, ефективним за резистентної до лікування депресії, яка вважається чинником ризику розвитку БД (McIntyre, 2021; Dudek et al., 2013). Кілька метааналізів із незапрограмованою сумачією даних також підтвердили ефективність кетаміну при БД із показником РД С1 (Joseph et al., 2021; Romeo et al., 2015; Singh et al., 2021). Зважаючи на брак даних про довгострокову безпеку та протоколів щодо інвазивних методів його застосування, кетаміну присвоєно КР-Т 3.

Комбінована, додаткова терапія або аугментація за фази біполярної депресії

Приймання луразидону на додаток до стабілізаторів настрою підвищує ефективність лікування БД (Loebel et al., 2014b). До того ж у пацієнтів із загостренням

Таблиця 3. Фармакотерапія пацієнтів із біполярною депресією

Лікування	РД	КР-Т (2022)	Рекомендована добова доза для дорослих пацієнтів
Монотерапія за фази симптомів біполярної депресії			
Луразидон	A	1	20-120 мг
Кветіапін	A	1	300-600 мг
Карипразин	A	2	1,5-3,0 мг
Ламотриджин	B	2	50-200 мг
Вальпроат	B	2	Рівень у сироватці 70-90 мг/л
Оланзапін	B	2	5-20 мг
Літій	D	2	Рівень у сироватці 0,8-1,3 мг/л
Карбамазепін	D	4	Рівень у сироватці 4-15 мг/л
Комбінована або додаткова терапія за фази симптомів біполярної депресії			
Додаткова терапія луразидоном	A	1	
Праміпексол + поточне лікування	B	3	
пТМС + поточне лікування	C1	2	
Кетамін + поточне лікування	C1	3	
Літій / вальпроат + венлафаксин / L-тироксин / топірамаат	C1	3	
Літій / вальпроат + сульпірид	C1	3	
ЕСТ + поточне лікування	C1	3	
Примітки: рекомендовані добові дози можуть різнитися через відмінність у схваленні; КР-Т – клас рекомендацій, прийнятий для Тайваню; РД – рівень доказовості; пТМС – повторювана транскраніальна магнітна стимуляція.			

Адаптовано за С.М. Cheng et al., 2023.

ознак депресії на тлі лікування або поганою відповіддю на монотерапію антипсихотичними засобами додаткова терапія луразидоном може бути альтернативним варіантом (КР-Т 1, РДА) (Yatham et al., 2018). Дані клінічних досліджень ефективності комбінації «праміпексол + літій / вальпроат» є обмеженими (КР-Т 3, РД В) (Fornaro et al., 2020; Tundo et al., 2019).

За результатами голосування для комбінації «венлафаксин / тироксин) + (літій / вальпроат)» визначено КР-Т 3. Дані щодо ефективності застосування антидепресантів у пацієнтів з БД були суперечливими (Bahji et al., 2020; Hu et al., 2022). На думку тайванських фахівців, слід уникати монотерапії БД антидепресантами (Pasciarotti et al., 2013; Vieta, 2014). Є повідомлення про ефективність лікування БД тироксином, проте висловлюються занепокоєння щодо можливих гормональних побічних ефектів (Bauer and Whybrow, 2021).

Щодо нейростимуляційної терапії пацієнтів із БД, то для повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції (пТМС) визначено КР-Т 2, а для ЕСТ – КР-Т 3. Хоча результати досліджень щодо ефективності пТМС для пацієнтів із БД є суперечливими (Gold et al., 2019; Mutz et al., 2018).

Як зазначають дослідники, зміни настрою в цій популяції відбуваються рідко (Mutz et al., 2018). Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) пропонує гранти для дослідження ефективності пристрою для пТМС, розробленого на основі революційної технології, для лікування пацієнтів із БД (Camprodon, 2021). Хоча застосування пТМС за цим показанням не було офіційно схвалено FDA. ЕСТ можна використовувати для лікування осіб із гострими афективними або психічними розладами, супроводжуваними суїцидальними думками (Schoeyen et al., 2015).

У пацієнтів із нестерпними побічними реакціями на ліки ЕСТ може бути альтернативним варіантом терапії; однак чітких пропозицій щодо одно- чи двобічного розміщення електродів немає. Автори консенсусу зазначають, що слід брати до уваги ймовірність виникнення когнітивних порушень, пов'язаних із застосуванням ЕСТ.

Продовження на стор. 37

Судинні когнітивні порушення: особливості терапії

За матеріалами науково-практичної фахової школи-семінару «Клінічний практикум для невролога» (21 вересня 2022 року)

За офіційною статистикою Міністерства охорони здоров'я України, на судинні захворювання головного мозку припадає 70% у структурі всієї неврологічної патології. Судинні когнітивні розлади (СКР) – це патологічні стани, за яких через ішемічні, геморагічні та некротичні ураження тканин мозку порушуються когнітивні процеси, як-от увага, пам'ять, розуміння, мовлення й сприйняття. СКР можуть бути спричинені такими чинниками, як церебральний атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), цереброваскулярна недостатність, травми мозку, алкоголь тощо. Близько 12% населення України, за оцінками Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України, страждають на СКР. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я свідчать, що в Україні понад 100 тис. осіб різного віку щороку можуть потрапляти до групи ризику. Експерти стверджують, що поширеність СКР набуває розмірів епідемії, проте їм можна запобігати.

Наприкінці минулого року під егідою Всеукраїнської асоціації безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів за підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика було проведено науково-практичну фахову школу-семінар «Клінічний практикум для невролога». У межах цього заходу д. мед.н., професорка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ) **Марина Анатоліївна Тріщинська** представила доповідь, яка була присвячена сучасним подходам до лікування судинних когнітивних порушень та особливостям ефективної терапії.

Для здійснення патогенетичного підходу до проблеми спікерка розпочала свою доповідь з інформації про те, що корекцію когнітивних розладів слід виконувати за багатьох недуг. За даними досліджень, частота застосування терапії ноотропними препаратами за різних захворювань становить: за ішемічної хвороби серця (ІХС) – 40%, за АГ – 17,7%, за цукрового діабету (ЦД) – 14,7% і за власне цереброваскулярних захворювань – 10% (Curent Selections Year 2013). Для кращого розуміння проблеми й обґрунтованого призначення лікування доповідачка запропонувала розглянути поняття нормальних когнітивних функцій та їхньої патології. Когнітивні функції – це найскладніша діяльність головного мозку, за допомогою якої здійснюється процес раціонального пізнання світу та забезпечується цілеспрямована взаємодія з ним (Захаров, 2013).

Поділяють когнітивні функції на декілька груп:

1. Мислення – це здатність аналізувати, оцінювати, порівнювати, інтерпретувати інформацію та формувати власні судження і робити висновки.
2. Увага – спрямованість психічної діяльності людини та її зосередженість у певний момент на певну дію, об'єкт або завданні із залученням сенсорних каналів, яка є необхідною для здійснення будь-якої діяльності.
3. Пам'ять – це провідна функція когнітивної сфери, яка відповідає за запам'ятовування, збереження, відновлення та розпізнавання інформації.
4. Мовлення – це здатність сприймати, розуміти, формулювати і передавати мовну інформацію.
5. Гнозис – це сприйняття інформації від органів чуття та її оброблення.
6. Практисис – це здатність отримувати, зберігати передавати та використовувати різні рухові навички.

На сьогодні розроблено класичні опитувальники, які використовують для оцінювання якості когнітивних функцій. Вони уміщують тести для оцінювання пам'яті, уваги, виконавчої функції, мови та візуально-просторової орієнтації (Cui et al., 2015).

Що слід знати про когнітивні процеси

Передусім доповідачка зазначила, що когнітивні процеси посідають центральне місце в психології та неврології і досліджуються за допомогою різних підходів. Вони є важливими для розуміння того, як людина сприймає, обробляє та інтерпретує інформацію з навколишнього середовища. Проблема, яка турбує більшість населення, – це пам'ять. Марина Анатоліївна наголосила, що нині, перебуваючи в умовах стресу, під впливом підвищеної тривоги та передумов для розвитку депресії, а також постковідного синдрому, найбільше страждають пам'ять та увага. Пам'ять, яка забезпечується різними структурами головного мозку, поділяють на приховану та явну.

Окрім нейронів і нейротрансмітерів, функціонуванню пам'яті сприяють гормони. До них належать: вазопресин, окситоцин, ендорфіни й енкефаліни, адренкортикотропний гормон. Вони допомагають зберігати і підсилювати пам'ять завдяки підтримці взаємодії між нейронами та підвищенню їхнього енергетичного потенціалу. Деякі «гормони пам'яті» також стимулюють різні частини мозку, беручи участь у формуванні, зберіганні та відтворенні інформації. Ці гормони можуть бути ефективним засобом для поліпшення пам'яті, вивчення нового матеріалу та запам'ятовування важливої інформації. Процеси, відповідальні за пам'ять, локалізуються в різних ділянках мозку. Наприклад, лобові частки відповідають за короткочасну пам'ять, скроневі – за довгострокову, а гіпокамп, своєю чергою, переводить інформацію з короткочасної пам'яті в довготривалу (об'єднання та відтворення інформації).

Роль гіпокампа в процесах пам'яті

Спікерка привернула увагу до важливої та дуже цікавої структури в мозку – гіпокампа, який є частиною лімбічної системи, а також виконує функції, пов'язані з когнітивними процесами. Вивчення різноманітних захворювань гіпокампа допомагає краще зрозуміти причини різних порушень пам'яті, травм головного мозку та деяких нейродегенеративних захворювань. З погляду фізіології, гіпокамп містить різні види клітин, як-от пірамідальні, гранулярні та клітини інтернейронів. Пірамідальні клітини мають значну активність і відповідають за інформацію про місце та пам'ять. Гранулярні клітини відповідають за візуальну пам'ять та оброблення звукових сигналів.

Функції гіпокампа: формування нових спогадів – запам'ятовування; забезпечення просторової орієнтації; гальмування поведінки (у разі ураження мигдалини, тісно пов'язаних із гіпокампом, розвивається гіперсексуальність, зникнення страху); емоційність, ініціативність (за ураження уповільнюється швидкість основних нервових процесів і підвищуються пороги виклику емоційних реакцій).

Симптоми ураження гіпокампа: неможливість отримувати нової інформації; порушення орієнтації в часі та просторі (епізодичної пам'яті); збереження інформації про те, що трапилося багато років тому, подій дитинства.

Власне, гіпокамп є однією з найуразливіших структур головного мозку щодо розвитку судинної патології, оскільки є особливо чутливим до загального зниження рівня кисню в організмі. Зокрема, періоди дефіциту кисню (гіпоксія), які не є смертельними, усе ж можуть призвести до порушення його функцій. Це може статися під час серцевого нападу, дихальної недостатності, апное уві сні, отруєння чадним газом, стану, близького до утоплення.

Іноді гіпокамп також пошкоджується при таких захворюваннях, як герпетичний енцефаліт, і є однією з перших ділянок мозку, які зазнають ушкоджень за хвороби Альцгеймера (Squire and Kandel, 2000).

Захворювання, пов'язані з функціями гіпокампа

Дуже часто разом із когнітивними розладами виникають нервово-психічні порушення, які виражаються у вигляді емоційних та поведінкових симптомів.

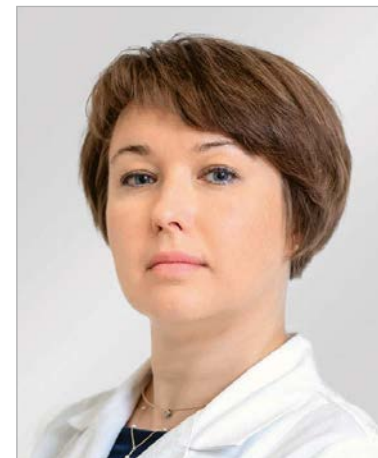
Зокрема, чотири основні захворювання мають певний зв'язок із функціонуванням цього регіону мозку:

- Дегенерація головного мозку (нормальне і патологічне старіння мозку; проблеми пам'яті, пов'язані з віком або зниженням когнітивних здібностей, що розвиваються у літньому віці).
- Стрес (гіпокамп містить високі рівні мінералокортикоїдних рецепторів, що робить цей регіон дуже вразливим до стресу, а він, своєю чергою, може чинити вплив на гіпокамп, знижуючи збудливість, пригнічуючи генезис і зумовлюючи атрофію деяких його нейронів; цим пояснюються когнітивні проблеми або помилки в пам'яті в разі стресу, які особливо виразні в тих, хто страждає від посттравматичного стресового розладу).
- Епілепсія (часто гіпокамп є вогнищем епілептичних нападів; склероз гіпокампа – найчастіший видимий тип пошкодження тканин скроневих частки, проте незрозуміло, чи розвивається епілепсія внаслідок аномалій у функціонуванні гіпокампа або ж епілептичні напади призводять до порушень його функцій).
- Шизофренія (у багатьох осіб, які страждають на шизофренію, значно зменшені розміри цієї ділянки).

Сучасна тактика лікування

Нефармакологічне втручання передбачає когнітивне тренування, соціальну комунікацію, помірні фізичні навантаження та дієту, збагачену вітамінами й поживними речовинами (які є кофакторами медіаторів, що забезпечують збереження й відновлення пам'яті, поліпшення когнітивних здібностей) (Cooper et al., 2013). Також застосовують фармакологічне лікування. Найбільш вивченим нині є клас піролідонових ноотропів (рацетамів), які являють собою групу препаратів із домінуючим мнестичним ефектом (справжні ноотропи).

Представником цього класу є Прамістар (прамірацетам), який дає змогу загальмувати процес розвитку когнітивних порушень. Препарат чинить потрійну дію: прискорення



М.А. Тріщинська

синтезу ацетилхоліну, інгібування нейропептидаз головного мозку і, чи не найважливіше, – має унікальний антидепресивний ефект.

В авторському дослідженні І.В. Приходи (2007) Прамістар (600 мг) призначали пацієнтам двічі на добу. Уже через чотири тижні лікування в учасників спостерігали поліпшення здатності до орієнтування у часі / просторі й вербальної пам'яті згідно з показниками за відповідними субшкалами короткої шкали для оцінювання когнітивних функцій (MMSE). Після восьми тижнів терапії було зафіксовано виразне поліпшення абсолютно всіх оцінюваних когнітивних функцій (вербальної пам'яті, орієнтування, перцептивно-гностичних функцій тощо). Крім того, через вісім тижнів застосування Прамістару, за суб'єктивною оцінкою пацієнтів і результатами клінічного обстеження, достовірно зменшилися фонові ознаки депресії, що було підтверджено відповідно до шкал для оцінювання депресії Бека і Гамільтона (BDI / HRSD). Більшість учасників повідомили про поліпшення самопочуття і настрою, нормалізацію сну, зменшення рівнів тривоги й загальної слабкості.

Відомо, що препарат пацієнти переносили добре, побічних ефектів не мали. Автори дійшли висновку, що лікування Прамістаром сприяло поліпшенню неврологічного статусу і когнітивних функцій, зменшенню ознак афективних розладів, зниженню частоти й виразності головного болю, запаморочення, а також підвищенню загальної активності та якості самообслуговування.

Механізм дії Прамістару:

1. Селективно активує систему зворотного захоплення холіну в холінергічному синапсі, що сприяє стимуляції холінергічної передачі в головному мозку.
2. Діє в межах ділянки гіпокампа, який відповідає за формування різних типів пам'яті та регуляцію кірково-підкіркових взаємодій.
3. Чинить вплив на нейропептидну медіацію, зокрема, блокує активність ферментів нейропептидаз, що сприяє підвищенню концентрації у мозку вазопресину та кортикостероїдів (нейропептидів, які відповідають за забезпечення процесів пам'яті та навчання).

Ефектами терапії препаратом Прамістар є поліпшення загальних пізнавальних функцій; покращення професійної / довготривалої пам'яті; посилення концентрації уваги; підвищення продуктивності навчання; розширення логічного / технічного мислення; збільшення швидкості запам'ятовування. Прамістар не має впливу на системний артеріальний тиск, не потребує корекції схем лікування АГ та ІХС, не метаболізується в печінці, що свідчить про безпеку його застосування. Терапія препаратом сприяє усуненню тривожно-депресивного симптомокомплексу, підвищенню прихильності до лікування та дисциплінованості вже на першому тижні лікування.

Висновки

Підсумовуючи, М.А. Тріщинська зазначила, що ноотропний засіб Прамістар поліпшує когнітивні функції та зменшує ознаки депресії у пацієнтів.

Додавання Прамістару до базисної медикаментозної схеми, спрямованої на вторинну профілактику інсультів (антигіпертензивних засобів, статинів, дезагрегантів), допомагає швидше нормалізувати неврологічний статус, поліпшити функції мислення та пам'яті, усунути депресію і покращити не лише настрій, але й саме ставлення до лікування. Крім того, Прамістар сприяє поліпшенню прихильності пацієнта до терапії та його дисциплінованості, що є союзником у не легкому й тривалому лікувальному процесі.

Підготувала **Мар'яна Гнатів**

Фармакотерапія пацієнтів з уніполярною депресією

Уніполярна депресія є поширеним захворюванням із важкими клінічними ознаками (як-от ангедонія, порушення сну, постійне почуття провини, сильна втома, думки про самогубство тощо), яке супроводжується частими рецидивами та нерідко призводить до інвалідизації. Належна фармакотерапія насамперед дає змогу надавати ефективну допомогу пацієнтам із цією недугою. До вашої уваги представлено огляд оновлених настанов щодо медикаментозного лікування пацієнтів з уніполярною депресією, які були розроблені фахівцями Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2022).

Метою представлених рекомендацій є сприяння призначенню медикаментозного лікування пацієнтам з уніполярною депресією на підставі даних доказової медицини, його економічної ефективності та дотримання таких настанов, як:

- Рекомендації Національного інституту здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2022) щодо діагностування та лікування депресії у дорослих (NICE CG90).
- Рекомендації (NICE, 2022) щодо лікування та ведення дорослих пацієнтів із депресією, які мають хронічні проблеми з фізичним здоров'ям (NICE CG91).
- Рекомендації щодо лікування депресії Британської асоціації фармакологів (BAP, 2015).

Варто також додати, що ці настанови не є заміною інформації про призначення, яка міститься в Британському національному формулярі (BNF) або інструкціях для застосування лікарських засобів.

Медикаментозне лікування

Як зазначають автори, після встановлення діагнозу депресії вибір лікування має ґрунтуватися на тяжкості та тривалості симптомів.

Антидепресанти не слід призначати в плановому порядку за стійких симптомів субклінічної депресії або за депресії легкого ступеня, проте слід розглянути їх застосування для осіб із:

- 1) депресією середньої тяжкості / тяжкою в анамнезі;
 - 2) початковими ознаками симптомів субклінічної депресії протягом тривалого періоду (зазвичай принаймні впродовж двох років);
 - 3) симптомами субклінічної депресії або депресії легкого ступеня, які зберігаються після інших втручань.
- Особам із депресією середнього або тяжкого ступеня розробники настанов радять призначати комбінацію антидепресивної терапії та високоінтенсивного психологічного втручання.

Психологічна терапія (зокрема, когнітивно-поведінкова) та соціальні інтервенції є надзвичайно важливими для успішного лікування депресії, і, можливо, доцільнішими, але в межах цих настанов фахівці не розглядали їх, зосередившись саме на фармакотерапевтичних підходах.

Вибір антидепресантів та аспекти, які слід враховувати до призначення лікування

Насамперед розглянути, чи траплявся у пацієнта раніше епізод(и) депресії? Якщо це так, то слід:

- 1) призначити антидепресант, на який пацієнт раніше мав належну клінічну відповідь;
- 2) уникати антидепресантів, на які не було відповідної клінічної відповіді або пацієнт не переносив їх.

За можливості вибір ліків має бути частиною процесу прийняття спільних рішень клініциста та пацієнта.

Варто також з'ясувати такі моменти:

- Суб'єктивне сприйняття пацієнтом ефективності та переносимості терапії, якщо він раніше приймав антидепресанти.
 - Будь-які індивідуальні уподобання та пріоритети, пацієнта, зважаючи на можливі побічні реакції та симптоми припинення лікування.
 - Потенційні побічні ефекти / взаємодія з ліками, які пацієнт уже приймає.
 - Наявність супутніх захворювань (табл. 1).
 - Для жінок — актуальне питання про те, чи вагітні / чи планують вагітніти / чи годують грудьми.
- У таблиці 2 наведено стислий перелік варіантів спеціалізованого лікування, які

можуть бути доречними для конкретних пацієнтів.

Наявність суїцидальних ідей або ризиків самоушкодження

Автори настанов також наголошують, що завжди слід безпосередньо розпитувати осіб із депресією щодо суїцидальних ідей і намірів.

Відповідно до рекомендацій NICE (2022), стан пацієнта із депресією, який почав приймати антидепресанти, у разі наявності підвищеного ризику суїциду або за віку до 30 років має бути повторно оцінений через тиждень (зокрема, через потенційну підвищену поширеність суїцидальних думок на ранніх стадіях

лікування антидепресантами саме для цієї групи); надалі потрібно часто повторно оцінювати його доти, доки такий ризик не вважатиметься клінічно значущим.

Автори настанов роблять акцент на тому, що особи із зафіксованими впродовж останніх трьох місяців спробами самоушкодження мають отримувати антидепресанти в кількості, необхідній для приймання протягом 14 днів і не більше.

Таку саму кількість препарату не слід перевищувати й у разі призначення нового лікування пацієнтам із ризиком самогубства.

За можливості необхідно уникати призначення антидепресантів, які є токсичними при передозуванні, або зменшувати ризик, обмежуючи кількість відпущених ліків / доступ до них.

Як зазначають автори настанов, також необхідно дотримуватися рекомендацій NICE (2022) щодо лікарських засобів, які можуть зумовити залежність або симптоми абстиненції, у разі призначення бензодіазепінів, габапентиноїдів, небензодіазепінових гіпнотиків (z-препаратів) або антидепресантів та/або лікування спричиненого ними синдрому відміни (NICE NG215):

- Переконайтеся, що рішення про початок приймання ліків ґрунтується на спільному рішенні медпрацівника та пацієнта і прийняте після інформованого обговорення ризиків і переваг препарату.
- Приймання таких ліків не варто різко припиняти, якщо немає виняткових медичних обставин.
- Схема скасування подібних препаратів має бути індивідуалізованою та гнучкою, її необхідно переглядати та адаптувати за потреби.

На рисунку представлено алгоритм фармакотерапії пацієнтів з уніполярною депресією.

Подальше спостереження та оцінювання стану пацієнта

Відповідно до рекомендацій NICE (2022), після початку лікування слід запланувати первинне оцінювання стану пацієнта:

- 1) через тиждень — для осіб віком до 30 років, які почали застосовувати антидепресант **або** для тих, хто має високий ризик самогубства / самоушкодження;
- 2) через два тижні — для решти пацієнтів.

Подальші огляди зазвичай слід проводити щодня 2–4 тижні впродовж перших трьох місяців, і якщо відповідь на лікування хороша, розглянути триваліші інтервали між оглядами.

Неоптимальна відповідь на лікування

Якщо ознаки депресії не зменшуються через 2–4 тижні лікування першим антидепресантом, перевірте, чи приймав пацієнт ліки регулярно та у призначеній дозі.

Якщо відповіді бракує або вона є мінімальною через 3–4 тижні лікування антидепресантом у терапевтичній дозі, збільшіть рівень підтримки пацієнта (наприклад, проводьте зустрічі або телефонні контакти щотижня) і розгляньте можливість:

Таблиця 1. Супутні стани та захворювання, які слід брати до уваги при виборі антидепресантів

Підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі		
Якщо пацієнт уже приймає ліки, також пов'язані з ризиком шлунково-кишкової кровотечі (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби, аспірин, клопідогрель, пероральні стероїди, варфарин, гепарини) за можливості уникайте призначення СІЗЗС або ж призначте додатково гастропротекторний засіб (як-от інгібітор протонної помпи)		
Ниркова недостатність		
Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
Агомелатин	Більшість СІЗЗС	Сертралин — у пацієнтів на діалізі ризик розвитку серотонінового синдрому
Моклобемід	Міртазапін	Флуоксетин — з обережністю призначайте за тяжкої ниркової недостатності
ТЦА	Дулоксетин	Венлафаксин — зменшіть дозу на 25–50 % за ниркової недостатності легкої та середньої тяжкості; зменшіть дозу на 50 %, якщо ШКФ < 30 мл/хв
Тразодон		
Вортіоксетин		
Печінкова недостатність		
Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
Пароксетин	Дулоксетин	Агомелатин (детальніше табл. 2)
Вортіоксетин	Міртазапін	Лофепраміл — протипоказано за тяжких захворювань печінки
	Моклобемід	ІМАО — гепатотоксичні, можуть призвести до коми
	Більшість СІЗЗС	
	Тразодон	
	Більшість ТЦА	
Венлафаксин		
Епілепсія		
Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
Агомелатин	Дулоксетин	Бупропіон — протипоказано за наявності судом
Моклобемід	Міртазапін	
ІМАО	Тразодон	
СІЗЗС	Більшість ТЦА	
	Венлафаксин	
	Вортіоксетин	
Серцево-судинні захворювання		
Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
Агомелатин	Моклобемід	ІМАО
Дулоксетин	Венлафаксин	ТЦА (особливо дозулепін)
Міртазапін		
СІЗЗС		
Тразодон		
Вортіоксетин		
Примітки: СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ТЦА — трициклічні антидепресанти; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ІМАО — інгібітори моноаміноксидази.		

Адаптовано за Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03), Devon Partnership NHS Trust, 2022.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

• збільшення дози відповідно до інструкції, якщо немає суттєвих побічних ефектів, **або**

• переходу на інший антидепресант, якщо лікування погано переноситься.

Якщо симптоми депресії дещо зменшуються протягом 4 тижнів, слід продовжувати лікування ще 2–4 тижні.

Розгляньте можливість переходу на інший антидепресант за:

- недостатньої відповіді на терапію;
- наявності побічних ефектів;
- бажання пацієнта змінити лікування.

За даними оцінювання стану пацієнтів, які не відповіли на терапію антидепресантами через 4 тижні, ймовірність відповіді становить близько 22 % між 5 і 8-м тижнями порівняно з 13 % у разі приймання плацебо. Між 8 і 12-м тижнями ймовірність поліпшення стану при продовженні лікування сягала 10 % порівняно з 2,4 % у групі плацебо (Henssler et al., 2018).

Відомо, що систематичний огляд підтвердив оптимальну сприйнятливості для СІЗЗС за нижчих меж затвердженого дозування — від 20 до 40 мг еквівалентів флуоксетину (наприклад, для сертраліну — 50–100 мг).

Для венлафаксину, як зазначають дослідники, співвідношення ефективності / доза спочатку зростала приблизно до 75–150 мг, після чого спостерігалось помірно зростання, тоді як для міртазапіну ефективність зростала до дозування близько 30 мг, а потім зменшувалася (Furukawa et al., 2018).

Інформування про лікарський засіб

На початку лікування інформуйте пацієнта в письмовій формі про особливості терапії антидепресантами, зокрема щодо:

- 1) поступового розвитку повного антидепресивного ефекту;
- 2) важливості приймання ліків згідно з призначенням та необхідності продовження лікування після досягнення ремісії;
- 3) потенційних побічних ефектів;
- 4) можливої взаємодії з іншими ліками;
- 5) ризику синдрому відміни та характеру симптомів у разі припинення лікування, а також щодо того, як мінімізувати ці симптоми;
- 6) факту про те, що при лікуванні антидепресантами не розвивається залежність.

Моніторинг стану пацієнта

Гіпонатріємія може виникати при лікуванні будь-яким антидепресантом, але вважається, що вона частіше зустрічається в разі приймання СІЗЗС, особливо у жінок літнього віку, тому слід активно контролювати наявність гіпонатріємії у літніх осіб.

У разі розвитку гіпонатріємії припиніть терапію антидепресантом і розгляньте альтернативний варіант лікування.

Інформацію щодо моніторингу, необхідного при призначенні літію, можна знайти в клінічному протоколі CP05 (NHS, 2020).

Автори зауважують, що необхідно також виконувати моніторинг інших чинників, які, як відомо, призводять до зниження настрою (зокрема, функції щитоподібної залози, рівень фолатів, глікемія).

Побічні ефекти

За наявності в пацієнта побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням антидепресантом:

- ретельно відстежуйте симптоми, якщо побічні ефекти є незначними та прийнятними, **або**

Таблиця 2. Стратегії лікування пацієнтів з уніполярною депресією

Втручання	Коментар	Схвалено для застосування NHS
Аугментація арипіпразолом, оланзапіном, кветіапіном або рисперидоном (поза затвердженими показаннями)	Призначайте відповідно до настанов NICE CG90 (2022): Моніторинг маси тіла, рівня ліпідів і глюкози Моніторинг екстрапірамідних побічних ефектів (зокрема, рівня пролактину та пов'язаних із ним побічних дій рисперидону) У разі депресії з психотичними симптомами призначте аугментацію антидепресанту оланзапіном або кветіапіном	Так
Агомелатин	Не має переваг над традиційними методами лікування та є вартіснішим У трьох оглядах (системні огляди й метааналіз) наведено суперечливі точки зору: у двох повідомлено, що агомелатин має ефективність, порівнянну з такою для стандартних антидепресантів; в одному зроблено висновок, що переваги над плацебо малоімовірні (Guaiana et al., 2013; Koesters et al., 2013; Taylor et al., 2014) Агомелатин є ефективним антидепресантом, хоча потребує додаткових досліджень (Taylor et al., 2014) Кожній особі, якій призначено агомелатин, надайте відповідну картку-пам'ятку Перед початком лікування та через 3, 6, 12 і 24 тижні лікування проведіть моніторинг функції печінки; надалі спостереження за клінічними показаннями При збільшенні дози знову проведіть печінкові проби з тією самою частотою, що й на початку лікування	Ні
Аугментація буспіроном (поза затвердженими показаннями)	Слабка доказова база щодо аугментації СІЗЗС буспіроном за уніполярної депресії	Не рекомендовано
Аугментація карбамазепіном (поза затвердженими показаннями)	Слабка доказова база щодо аугментації антидепресантів за уніполярної депресії	Не рекомендовано
Дозулепін	За рекомендаціями NICE, не призначайте дозулепін, оскільки докази щодо підвищеного серцевого ризику та токсичності при його передозуванні переважають результати кращій (порівняно з іншими антидепресантами) переносимості Якщо лікування дозулепіном продовжено, оцінюйте його результати та чітко документуйте обґрунтування в медичній документації	Ні
Дулоксетин	Є альтернативним венлафаксину СІЗЗС. Затверджено також показання для лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю та помірного / важкого стресового нетримання сечі	Так
Ескетамін	Не рекомендовано для використання (NICE, вересень 2020 р.), лікування вартісне	Ні
Аугментація ламотриджином (поза затвердженими показаннями)	Слабка доказова база щодо аугментації антидепресантів при уніполярній депресії; зазвичай добре переноситься Застосовують у дозуванні 100, 200 і 400 мг/добу	Не рекомендовано
Аугментація ліотироніном / левотироксином (поза затвердженими показаннями)	Гормони щитоподібної залози не рекомендовано NICE (за винятком випадків гіпотиреозу), оскільки докази ефективності досить суперечливі Ліотиронін не рекомендовано для призначення	Ні
ІМАО	Призначайте відповідно до настанов NICE CG90 (2022) Необхідна підвищена обережність при переведенні на ІМАО або з ІМАО на інший антидепресант Траніципромін значно дорожчий за інші ІМАО	Так
Моклобемід	Призначайте відповідно до настанов NICE CG90 (2022) Необхідна підвищена обережність при переведенні на ІМАО або з ІМАО на інший антидепресант	Так
Пароксетин	Є альтернативою СІЗЗС: не призначайте у плановому порядку, оскільки асоційований із вищим ризиком симптомів відміни після зниження дозування / припинення лікування Пароксетин можна вважати кращим вибором для лікування пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю	Так
Ребоксетин	Недостатньо клінічних даних для підтвердження переваг над іншими антидепресантами для виправдання вищих витрат на лікування Достовірність наявних доказів щодо ефективності є сумнівною (Eyding et al., 2010)	Не рекомендовано
Препарати звіробою	Не рекомендовано згідно з NICE CG90 (2022) через невизначеність відповідних доз, стійкості ефекту, варіації в природі препаратів і потенційну серйозну взаємодію з іншими препаратами (зокрема, оральними контрацептивами, антикоагулянтами та протисудомними засобами)	Ні
ТЦА (див. окремі дані щодо дозулепіну)	Призначайте відповідно до настанов NICE CG90 (2022) ТЦА переносяться гірше, ніж СІЗЗС, є токсичнішими при передозуванні, тому не призначайте їх особам із високим ризиком самогубства (або обмежте доступ до постачання препаратів) Лофепрамін вважається безпечнішим у разі передозування, ніж інші ТЦА, і є ТЦА вибору	Так
Аугментація вальпроатом (поза затвердженими показаннями)	Слабка доказова база щодо аугментації антидепресантів при уніполярній депресії У квітні 2018 р. МНРА додало попередження про те, що вальпроат не слід використовувати під час вагітності; застосовувати дівчатам і жінкам лише за браком альтернативи та дотримання плану запобігання вагітності через ризик вад та аномалій розвитку плоду	Не рекомендовано

Примітки: СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ТЦА — трициклічні антидепресанти; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ІМАО — інгібітори моноаміноксидази; МНРА — Агентство з регулювання обігу лікарських засобів та виробів медичного призначення Великої Британії.

Адаптовано за Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03), Devon Partnership NHS Trust, 2022.

• розгляньте можливість зменшення дози, **або**

• припиніть лікування антидепресантом / переведіть на інший антидепресант, якщо пацієнт віддає йому перевагу, **або**

• за наявності тривоги, збудження та/або безсоння розгляньте можливість короточасного (упродовж щонайбільше двох тижнів) лікування бензодіазепіном (наприклад, діазепамом).

У разі безсоння варто наголосити пацієнту на дотриманні гігієни сну; за наявності показань призначити короткострокове лікування гіпнотиком.

Переведення з одного антидепресанту на інший

Укладачі настанов наголошують, що слід з обережністю переводити пацієнта з одного антидепресанту на інший, зважаючи на ризик розвитку серотонінового синдрому в разі, якщо це серотонінергічні препарати.

Втім, у деяких випадках перехресне титрування може не знадобитися, наприклад, коли ефекти настільки подібні, що введення другого лікарського засобу, ймовірно, пом'якшить дію скасування першого, як-от при переведенні з одного СІЗЗС на інший.

Різке припинення лікування може також бути прийнятним при переході на препарат із подібним, але не ідентичним механізмом дії.

Зокрема, слід дотримуватися особливої обережності при переведенні:

1. Із флуоксетину (або пароксетину) на трициклічний антидепресант (ТЦА), оскільки обидва ці препарати пригнічують метаболізм ТЦА. Потрібна буде нижча початкова доза ТЦА, особливо при переході з флуоксетину, через тривалий період напіввиведення. Рекомендовано спочатку зупинити приймання флуоксетину на 4–7 днів.
2. Із незворотного інгібітора моноаміноксидази (ІМАО) — необхідний

двотижневий період «вимивання» (упродовж цього періоду не слід призначати інші антидепресанти в плановому порядку).

3. Із флуоксетину на незворотний ІМАО — слід зачекати протягом 5 тижнів після припинення лікування.

У таблиці 3 наведено мінімальні ефективні дози антидепресантів при лікуванні уніполярної депресії.

Рекомендації щодо призначення циталопраму / есциталопраму

Агентство з регулювання обігу лікарських засобів та виробів медичного призначення Великої Британії (МНРА, 2011) опублікувало відповідні рекомендації щодо змін у призначенні лікування циталопрамом та есциталопрамом через дозозалежний ризик подовження інтервалу QT, зокрема:

- Не призначайте понад 40 мг/добу циталопраму і понад 20 мг/добу есциталопраму дорослим пацієнтам.

Фармакотерапія пацієнтів з уніполярною депресією

Первинним вибором, як правило, має бути селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або антидепресант, на який раніше була належна клінічна відповідь:

Сертралін, флуоксетин, есциталопрам, циталопрам, пароксетин

Препарат неефективний та/або погано переноситься

Рекомендуйте пацієнтові препарат класу СІЗЗС, який раніше не призначався **або**

Міртазапін

Препарат неефективний та/або погано переноситься

Рекомендуйте пацієнтові антидепресант іншого фармакологічного класу:

Венлафаксин

Лофепрамін

Вортиоксетин

Здійсніть контроль артеріального тиску через підвищений потенціал посилення серцевих аритмій та гіпертензії в разі збільшення дозування

Тразодон

Препарат неефективний та/або погано переноситься

Рекомендуйте пацієнтові антидепресант іншого фармакологічного класу (див. таблицю з вказівками щодо прийняття рішень) **або**

За браком належної клінічної відповіді на монотерапію (у разі адекватного дозування й тривалості курсу та узгодженого прийняття рішень лікарем і пацієнтом) розгляньте стратегію комбінунвання або аугментації:

Антидепресант + літій у разі призначення літійу чітко зазначте цільовий діапазон референсних значень

або

Антидепресант + антипсихотик (арипіразол, оланзапін, кветіапін, рисперидон)

або

СІЗЗС + Міртазапін* АБО Венлафаксин + Міртазапін*

Примітка. * Хоча аугментацію міртазапіном широко використовують на практиці, у Кокранівському огляді зазначено, що вона «не дає клінічно важливих переваг щодо редукції симптомів депресії (докази високої якості)» (Davies et al., 2019)

Лікування резистентної уніполярної депресії

- Здійсніть повний перегляд медикаментозної терапії (прихильність, відповідь на лікування та переносимість призначених ліків)
- Розгляньте можливість призначення антидепресанту іншого фармакологічного класу або іншу стратегію аугментації (див. таблицю з вказівками щодо прийняття рішень)
- Виключіть наявність біполярної депресії

Рисунок. Алгоритм фармакотерапії пацієнтів з уніполярною депресією

Адаптовано за Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03), Devon Partnership NHS Trust, 2022.

• Не призначайте циталопрам у дозуванні понад 20 мг/добу та есциталопрам — понад 10 мг/добу особам похилого віку та зі зниженою печінковою функцією.

• Циталопрам та есциталопрам протипоказано пацієнтам із відомим подовженням інтервалу QT або вродженим синдромом подовженого QT, а також тим, хто приймає інші ліки, що подовжують інтервал QT.

• Циталопрам та есциталопрам необхідно призначати з обережністю пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку піретої шлуночкової тахікардії (наприклад, з ішемічною хворобою серця, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, брадикардією або схильністю до гіпокаліємії чи гіпомагніємії) через супутні захворювання / приймання інших ліків.

Якщо клініцист вважає, що ризик при переведенні пацієнта з терапії циталопрамом / есциталопрамом на інший препарат є вищим, ніж за продовження призначеного лікування (наприклад, за наявності протипоказань чи застосування незатвердженого дозування препарату), і пацієнт бажає продовжувати поточну терапію, необхідно:

1. Обговорити ризики, пов'язані з продовженням приймання есциталопраму та переконатися, що пацієнт їх добре усвідомлює.

2. Провести електрокардіографічне дослідження та повторювати його принаймні раз на рік і після будь-яких змін

у терапії, які можуть чинити вплив на подовження інтервалу QT та/або метаболізм, або за будь-яких симптомів аномальної частоти серцевих скорочень / ритму.

3. Фіксувати всі обговорення в медичній документації та чітко зазначати причину, через яку слід продовжувати (поза затвердженими показаннями) терапію циталопрамом / есциталопрамом, а також частоту переглядів для оцінювання необхідності продовження призначення.

4. Передавати вищезазначену інформацію та рекомендації щодо призначення лікарям загальної практики та іншим медпрацівникам (наприклад, тим, хто надає психіатричну допомогу).

Спричинений антидепресантами епізод манії

Укладачі настанов також наголошують на те, що терапія антидепресантами може бути пов'язана зі змінами настрою навіть в осіб без біполярного афективного розладу (БАР). Зазвичай це трапляється приблизно у 6–8 % пацієнтів з уніполярним депресивним розладом, які отримують лікування антидепресантом, і найчастіше — у неповнолітніх (імовірно, тому, що в дорослих БАР легше діагностувати). Ризик є найбільшим саме за приймання венлафаксину й ТЦА.

У посібнику з діагностики та статистики психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) також ідеться про те, що поліпшення настрою за допомогою

Таблиця 3. Мінімальні ефективні дози антидепресантів при лікуванні уніполярної депресії

Антидепресант	Дозування на добу
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	
Циталопрам	20 мг
Есциталопрам	10 мг
Флуоксетин	20 мг
Пароксетин	20 мг
Сертралін	50 мг
Трициклічні антидепресанти	
Більшість трициклічних антидепресантів	Щонайменше 75–100 мг
Лофепрамін	140 мг
Інші	
Агомелатин	25 мг
Дулоксетин	60 мг
Міртазапін	30 мг
Моклобемід	300 мг
Тразодон	150 мг
Венлафаксин*	75 мг
Вортиоксетин	10 мг

Адаптовано за Pharmacological Treatment of Unipolar Depression (PG03), Devon Partnership NHS Trust, 2022.

антидепресантів свідчить на користь діагнозу БАР, тоді як у попередніх виданнях зазначалося, що це медикаментозно індукована реакція.

Тривалість лікування та профілактика рецидивів

На думку авторів, за позитивної відповіді на лікування антидепресантами слід продовжувати терапію принаймні протягом 6 місяців після досягнення повної ремісії (це сприяє значущому зменшенню ризику рецидиву).

Слід продовжувати дотримуватися дозування антидепресантів, необхідного для досягнення зникнення ознак хвороби.

Після досягнення ремісії потрібно продовжувати щонайменше протягом двох років лікування пацієнтів із підвищеним ризиком рецидиву, у яких:

1) у недавньому минулому спостерігалось два або більше епізодів депресії зі значними функціональними порушеннями;

2) наявні інші чинники ризику рецидиву, як-от залишкові симптоми, декілька попередніх епізодів, тяжкі або тривалі епізоди в анамнезі або неадекватна відповідь на терапію;

3) наявні потенційно тяжкі наслідки рецидиву (наприклад, спроби вчинення самогубства, втрата функціонування, серйозні порушення життєдіяльності та працездатність).

Вирішуючи питання, чи варто продовжувати підтримувальну терапію понад 2 роки, як зазначають автори, необхідно повторно оцінити стан пацієнта з депресією, зважаючи на його вік, супутні захворювання та інші чинники ризику.

Припинення терапії антидепресантами або зменшення їх дозування

Припинення приймання антидепресантів слід здійснювати з повільним зменшенням їх дозування, зокрема, для зниження ризику тяжких симптомів, які можуть виникати протягом декількох місяців. Швидкість зменшення дозування ліків має бути прийнятною для пацієнта.

Препарати з меншим періодом напіввиведення частіше зумовлюють симптоми абстиненції.

У разі застосування флуоксетину, як правило, не потрібно поступово

зменшувати дозування через його тривалий період напіввиведення.

Хоча симптоми абстиненції, що виникають під час припинення лікування антидепресантами та після нього, часто бувають м'якими та купіруються без втручання, досвід для різних осіб може мати значущі відмінності, при цьому в деяких пацієнтів симптоми тривають набагато довше і є відчутно тяжчими.

Серед загальних ознак варто зазначити:

- грипоподібні симптоми;
- відчуття, схожі на проходження електричного струму по тілу;
- безсоння, дратівливість, запаморочення.

Також є потреба в постійному моніторингу стану пацієнта, щоб відрізнити особливості, спричинені скасуванням терапії антидепресантами, від нових симптомів, які можуть свідчити про рецидив депресії.

Для осіб, які повідомляють про симптоми, що є нестерпними або спричиняють дистрес, варто розглянути можливість повторного призначення того самого антидепресанту в ефективному дозуванні (або іншого препарату того ж самого класу з тривалішим періодом напіввиведення, наприклад, флуоксетину в разі застосування СІЗЗС) та поступово зменшувати його дозування на тлі постійного моніторингу симптомів.

Автори настанов пропонують користуватися рекомендаціями Королівської колегії психіатрів Великої Британії щодо:

- Режимів припинення терапії антидепресантами.
- Виявлення симптомів відміни.
- Застосування тактики безпечного скасування приймання антидепресантів.
- Відносного ризику симптомів відміни при застосуванні деяких препаратів, визначених як антидепресанти, припинення лікування якими пов'язане з найвищим ризиком синдрому відміни (рекомендації доступні за посиланням www.rcpsych.ac.uk/mental-health/treatments-and-wellbeing/stopping-anti-depressants).

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.dpt.nhs.uk

Ефективність амантадину в рамках терапії хвороби Паркінсона, леводопа-індукованих дискінезій та COVID-19

Порушення рухової функції, характерні для хвороби Паркінсона (ХП), зазвичай лікують леводопою. Однак тривале лікування може призводити до леводопа-індукованих дискінезій (ЛІД), зумовлюючи негативний вплив на якість життя пацієнта. Амантадин, як і леводопа, ефективний для збільшення вмісту дофаміну при ХП. Результати досліджень і метааналізів підтверджують, що амантадин є ефективним для лікування ранньої або стабільної ХП. Клінічну ефективність амантадину для лікування ЛІД доповнене результатами систематичних оглядів і метааналізів (Butterworth, 2020). Пропонуємо до вашої уваги аналіз сучасних досліджень ефективності амантадину в рамках терапії ХП, ЛІД та COVID-19.

Лікування хвороби Паркінсона

ХП є тяжким нейродегенеративним захворюванням, для якого характерні брадикінезія, тремор спокою, ригідність, змінена постава та нестабільність ходи. Леводопа, попередник дофаміну, є найефективнішим препаратом для лікування ХП. Втім, після 5-10 років замісного лікування леводопою більшість пацієнтів із ХП страждають від дискінезії, яка проявляється аномальними мимовільними рухами тулуба, голови та кінцівок, що має серйозний вплив на повсякденне життя пацієнтів та спричинює інвалідизацію (Bastide et al., 2015; Fabbrini et al., 2007).

Дискінезія, принаймні частково, пов'язана з аномальною глутаматергічною активністю смугастого тіла через патологічну взаємодію дофаміну та глутамату (DeLong et al., 2015; Picconi et al., 2012). Патогенез ХП та дискінезії пов'язані з гіперактивністю глутаматергічного рецептора N-метил-D-аспартату (NMDAR) у смугастому тілі. Нині амантадин є єдиним препаратом, у якого антидискінетична активність при ХП має переконливу доказову базу (Bezard et al., 2001; Crosby et al., 2003; Da Silva-Junior et al., 2005; Jankovic et al., 2005).

Механізми дії амантадину при лікуванні моторних симптомів хвороби Паркінсона

За даними дослідження *in vitro* та *in vivo*, амантадин має потенціал щодо збільшення синтезу, обміну, вивільнення дофаміну (Hesselink et al., 1999; Mizoguchi et al., 1994; Quack et al., 1995; Takahashi et al., 1996), а також прямого інгібування його зворотного захоплення (Heikkila et al., 1972; Mizoguchi et al., 1994). Додатково механізм пояснюється дією препарату як антагоніста NMDAR (Deepest et al., 1999). В експериментах на тваринах за допомогою техніки церебрального мікродіалізу *in vivo* продемонстровано, що перфузія амантадину (0,1-1 мМ) через мікродіалізний зонд призводить до збільшення Ca^{2+} -залежного вивільнення дофаміну. Внутрішньовенне (в/в) введення антагоніста NMDA рецепторів МК 801 значно послаблювало індуковане амантадином збільшення вивільнення дофаміну в смугастому тілі (Takahashi et al., 1996). Ці результати підтверджують концепцію взаємодії дофамінергічної та глутаматергічної передачі в регуляції вивільнення дофаміну в смугастому тілі.

На рисунку зображено дофамінергічне нервове закінчення нігостріарного волокна з ключовими елементами, залученими до синтезу дофаміну: завдяки тирозингідроксилазі L-тирозин (L-TYR) перетворюється на леводопу, а також завдяки L-дофа-декарбоксілазі (DDC) на дофамін, який або зберігається в синаптичній везикулі до вивільнення в синаптичну щілину, або перетворюється на метаболіти за допомогою моноаміноксидази. Вивільнений дофамін активує постсинаптичний рецептор (DR) або повторно захоплюється через транспортер дофаміну (DAT). І леводопа, і амантадин мають потенціал для заповнення нігостріарного дефіциту дофаміну, характерного для ХП: леводопа — завдяки постачанню субстрату для DDC; амантадин — завдяки стимулюванню синтезу дофаміну в поєднанні з блокуванням його повторного захоплення. Користь амантадину для лікування ЛІД, як правило, пояснюється властивостями препарату

як неконкурентного антагоніста NMDAR. Блокада цих рецепторів призводить до модуляції взаємодії кортико-стріатального глутаматергічного та нігостріарного дофамінергічних входів, що сприяє зменшенню ознак леводопа-індукованих дискінезій (Oertel et al., 2017). Використання позитронно-емісійної томографії та ліганду 6-[18F]-Fluoro-L-Dopa допомогло встановити, що стимуляція активності DDC відбувається внаслідок взаємодії NMDA рецепторів та амантадину (Deepest et al., 1999). За даними досліджень дофамінергічних нейронів, мікроглії та астроглії, клінічно значущі концентрації амантадину можуть мати нейропротекторні властивості внаслідок подвійного механізму дії, зокрема зменшення вивільнення прозапальних чинників з активованої мікроглії разом зі збільшенням експресії гліального нейротрофічного фактора (GDNF) (Ossola et al., 2011).

Корекція моторних симптомів ХП

У клінічному дослідженні, проведеному на замовлення Товариства рухових захворювань (MDS), амантадин був, імовірно, ефективний і клінічно корисний як засіб симптоматичної монотерапії, а також симптоматичної допоміжної терапії при ранній або стабільній ХП. Проте доказів щодо ефективності лікування моторних флуктуацій бракує (Fox et al., 2018). Пошук у Medline, PubMed, Cochrane Library та інших базах даних публікацій, здійснених до травня 2016 р., допоміг виявити дев'ять рандомізованих контрольованих плацебо досліджень (РКД) за участю 303 пацієнтів. Лікування амантадином сприяло значущому зменшенню моторних симптомів ХП, що було визначено за Уніфікованою шкалою оцінювання ХП III (UPDRS) навіть на пізніх стадіях ХП ($p=0,01$) (Kong et al., 2017).

Корекція моторних флуктуацій

У контрольованому плацебо дослідженні амантадин значно зменшував виразність моторних флуктуацій ($n=9$; $p<0,01$), тривалість періоду «вимкнення» ($n=14$; UPDRS IV пункт 39, 1 [0-2] проти 1,5 [1-3]; $p<0,001$), поліпшував повсякденну активність під час періоду «увімкнення» і «вимкнення» (UPDRS II) (Metman et al., 1999). Спостерігалось скорочення середньої тривалості періоду «вимкнення» на 38% на тлі інфузій амантадину та поліпшення стану на 53% ($p<0,001$) (Ruzicka et al., 2000). Застигання під час ходи (фрізінг) є одним із найтривожніших симптомів прогресуючої ХП, а також деяких атипичних синдромів паркінсонізму, яке часто рефрактерне до дофамінергічних препаратів (Giladi, 2008). У двох РКД отримано докази щодо терапевтичної користі амантадину для зменшення фрізінгу (Kim et al., 2012; Lee et al., 2013). Акінетичні кризи (як-от гостра акінезія, злюкисний нейролептичний синдром та злюкисний синдром, подібний до нейролептичного; синдром паркінсонізму-гіперпірексії) є найтяжчими ускладненнями ХП і пов'язаних із нею розладів (Thomas et al., 2005). Ці небезпечні для життя стани, що характеризуються гострим наростанням паркінсонічних симптомів, порушенням свідомості, дисфагією, гіпертермією, нечутливістю до дофамінергічної терапії, виникають зі щорічною частотою три випадки на 1000 пацієнтів із паркінсонізмом (Capasso et al., 2015). Вони можуть бути успішно купіровані швидким введенням



Прокинься з
ПК-МЕРЦ!



ПК-МЕРЦ®
амантадину сульфат

- ◆ Рекомендований при черепно-мозкових травмах, розладах свідомості та акінетичних станах¹⁻⁴
- ◆ Єдиний в Україні амантадин в формі розчину для інфузій⁵

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПК-Мерц. Склад: діюча речовина: амантадину сульфат; флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг; Лікарська форма: Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група: Протипаркінсонічні препарати. Код АТХ N04B B01. Фармакологічні властивості. Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста стріарного допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позитивну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокади зворотного захоплення у преіспалтичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергійної дії з L-допою. Показання. Інтенсивна терапія та постостроє лікування акінетичної кризи при різних загострених симптомах паркінсонізму. Для підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільності) у постостроєних станах різної етіології в лікарських умовах. Протипаркінсонічні. Підвищення чутливості до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату; декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV); кардіопатія та міокардит; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня; брадикардія (менше 55 ударів/хв); пролонгований інтервал QT (Bazett QTc >420 мс) або з подібними U-хвилями, або з уродженним QT-синдромом у сімейному анамнезі; тяжка шлунково-органна, виключає хронічну поліморфну шлункову тахікардію; одночасне лікування бупропіоном або іншими препаратами, що подовжують інтервал QT; знижений рівень калію або магнію в крові; епілепсія та інші судовні напади; тяжка ниркова недостатність; виразкова хвороба. Побічні реакції. Запаморочення, рухові порушення, порушення сну і психічна агітація, затримка сечі у пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібдо, морурирова шіра, що супроводжується набряками нижньої частини гоміли і геміпаростного суглоба, ортостатична дисрегуляція (розділ окремо для детальної інформації для інструкції для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Мерц Фарма ГмбХ | Ко, KGA/Merz Pharma GmbH & Co. KGaA Наказ МОЗ України 05.01.2017 № 7. Р. п. № UA/9031/02/01. ЗМІНИ ВНЕСНО Наказ МОЗ України 04.10.2018 № 1809

Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

1. Wojciech Danyez, Andrzej Dekundy, Astrid Scheschonka & Peter Riederer | Neural Transm 2021 Feb;128(2):127-169. 2. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of traumatic brain injury and its associated cognitive and neuro-behavioural complications. J Pharmacol Pharm Res, Volume 3(1): 1-5, 2020. 3. Giacino JT et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Neurology, 2018 Sep 4;91(10):450-460. 4. Butterworth RF. Amantadine for the treatment of Parkinson's Disease and its associated dyskinesias. J Parkinson Dis Alzheimer Dis, 2020;7(1):7. 5. <http://www.drugs.com>

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
www.acino.ua

амантадину у формі в/в розчину (Rascol, 2021). Повідомлялося про користь амантадину для пацієнтів із прогресуючим супрануклеарним паралічем та з кортико-базальною дегенерацією (Kompoliti, Litvan et al., 1998; Kompoliti, Voeve et al., 1998). Звіти про застосування амантадину при мультисистемній атрофії свідчать про різну його ефективність (Wenning et al., 1994).

Лікування леводопі-індукованих дискінезій

Амантадин успішно застосовували для корекції ЛІД (Jenner, 2008). Вплив на дофамін загалом є результатом змін кортикостріатного шляху через NMDAR. Кортикостріарний (глутаматергічний) і нігостріарний (дофамін-ергічний) вхідні стимули сходяться в смугастому тілі, де вони чинять ключовий модулювальний вплив на активність нейронів і, отже, на руховий контроль. За допомогою методики позитронно-емісійної томографії та ліганду 11C-N-метил-3-(тіометилфеніл)-ціанаміду (маркера активованих каналів NMDAR) порівнювали глутаматергічну функцію у пацієнтів із ХП із/без ЛІД (Ahmed et al., 2011). Масштабний (11 досліджень із контролем плацебо, 253 пацієнти з ХП, ускладненою ЛІД) метааналіз даних щодо ефективності антагоністів NMDA-рецепторів засвідчив, що амантадин вірогідно знижує частоту дискінезій піку дози і зменшує загальну тяжкість симптомів (за III і IV частинами UPDRS) (Elahi et al., 2012). Переваги пероральних або в/в форм амантадину оцінювали у пацієнтів із ХП і ЛІД у декількох РКД:

• Лікування амантадином (300 мг/добу) пов'язане з поліпшенням на 64% за шкалою оцінювання дискінезії Раша порівняно з 16% у пацієнтів, які отримували плацебо (Sawada et al., 2010).

• Після 15 днів лікування амантадином загальна кількість балів при оцінюванні дискінезії зменшилася на 45%, спостерігалось зниження балів UPDRS IV за пунктами 32-34 порівняно з початковим рівнем і групою плацебо (p<0,001) (Thomas et al., 2004).

• Показники чотирьох із восьми шкал демонстрували зменшення дискінезії після 8 тиж. лікування амантадином (до 300 мг/добу протягом 8 тиж.) порівняно з плацебо (Goetz et al., 2013).

• У 3-місячному багатоцентровому РКД AMANDYSK за участю 57 пацієнтів із дискінезією, які отримували амантадин (200 мг/добу) протягом ≥6 міс., скасування перорального застосування амантадину значно погіршувало ознаки ЛІД (Ory-Magne et al., 2014).

Антидискінетичний ефект амантадину підтверджено у низці контрольованих плацебо досліджень, де встановлено значне зниження виразності та тривалості дискінезій без зменшення періоду «увімкнення». Амантадин сприяв зниженню дискінезій піку дози в середньому в 40–60% (Ahmed et al., 2011; Luginer et al., 2000). За даними багатоцентрового контрольованого плацебо

перехресного дослідження з використанням амантадину (300 мг протягом місяця), встановлено зменшення виразності дискінезій за шкалою UPDRS-IV на 64,7% (Stocchi et al., 2013). Мультиваріаційний аналіз засвідчив, що ефект амантадину є найкращим у пацієнтів із пізнішим початком захворювання і тих, хто раніше застосовував агоністи дофамінових рецепторів (Kaplan et al., 2014; Sawada et al., 2010). Антидискінетичний ефект амантадину пов'язують із дією на рівні субталамічного ядра, оскільки препарат неефективний щодо дискінезій, які розвинулися після субталамотомії (Merello et al., 2006). Результати Кокранівського огляду N.J. Crosby et al. (2003) підтверджують безпеку амантадину та ефективність щодо ЛІД. Нині амантадин включено до європейських та американських рекомендацій як засіб першої лінії лікування дискінезій (рекомендована добова доза – 200–400 мг).

Пізня дискінезія

У низці досліджень вивчали вплив амантадину на пацієнтів із пізньою дискінезією (Angus et al., 1997; Freudenreich and McEvoy, 1995; Pappa et al., 2010). Зокрема, у 18-тижневому подвійному сліпому перехресному РКД продемонстровано, що терапія амантадином (300 мг/добу протягом 7 тиж.) у комбінації з антипсихотиком сприяла редукції симптомів пізньої дискінезії на 15% за шкалою аномальних мимовільних рухів (AIMS) (Angus et al., 1997). У подвійному сліпому РКД приймання амантадину (100 мг/добу) значуще знижувало загальну оцінку за AIMS (на ~ 22%) і за окремими її підшкалами у пацієнтів із пізньою дискінезією та стабільним психіатричним станом (Pappa et al., 2010). Низка досліджень містять звіти про клінічні випадки, що демонструють сприятливий вплив амантадину (Allen, 1982; Freudenreich and McEvoy, 1995). За результатами клінічних досліджень Підкомітет із розроблення рекомендацій Американської академії неврології (AAN) підготував науково обґрунтовану настанову «Лікування пізніх синдромів», визначивши призначення амантадину (на короткий термін) разом з антипсихотиком як рекомендацію (рівень доказовості С): «може розглядатися як засіб лікування пізнього синдрому» (Bhidayasiri et al., 2013; 2018). Докази ефективності амантадину є лише для одночасного призначення з флупентиксолом деканоатом, хлорпромазином, гало-перидолом, трифлуоперазином.

Амантадин у терапії пацієнтів із ХП та COVID-19

ХП і COVID-19 мають багато спільних рис, зокрема вікову залежність тяжкості захворювання та зв'язок із такими супутніми станами, як діабет, респіраторні проблеми та серцево-судинні патології. Відомо, що симптоми ХП погіршуються під час системних інфекцій, а симптоми COVID-19, як-от лихоманка, втома та стрес, не тільки посилюють тремор, порушення ефективності леводопи (Butterworth et al., 2020).

Імовірність взаємодії COVID-19 і ХП, яка може призвести до клінічного погіршення за обох станів, можливо пом'якшити після початку лікування амантадином. Останні дослідження надають переконливі докази користі амантадину при лікуванні COVID-19. Ідеться про два незалежні механізми: 1) зниження експресії протеаз у клітинах, результатом є порушення вивільнення вірусного геному в цитоплазму клітин-хазяїна; 2) активація NMDA рецепторів, яка залучена до патогенезу гострої дихальної недостатності, характерної для COVID-19 (Butterworth et al., 2020).

Висновки

Амантадин як ефективний неконкурентний антагоніст NMDA є потенційно дієвим засобом лікування ЛІД. Докази ефективності препарату для лікування ЛІД у пацієнтів із ХП ґрунтуються на результатах РКД, опублікованих за останні два десятиліття, у межах яких використовували діапазон дозування амантадину 200–400 мг/добу.

Терапія амантадином може також стати вибором для пацієнтів із ХП під час лікування COVID-19, зважаючи на зростаючу кількість доказів на користь того, що вказаний препарат, окрім доведеного впливу на моторику та дискінезії, може обмежувати розмноження вірусу SARS-CoV-2.

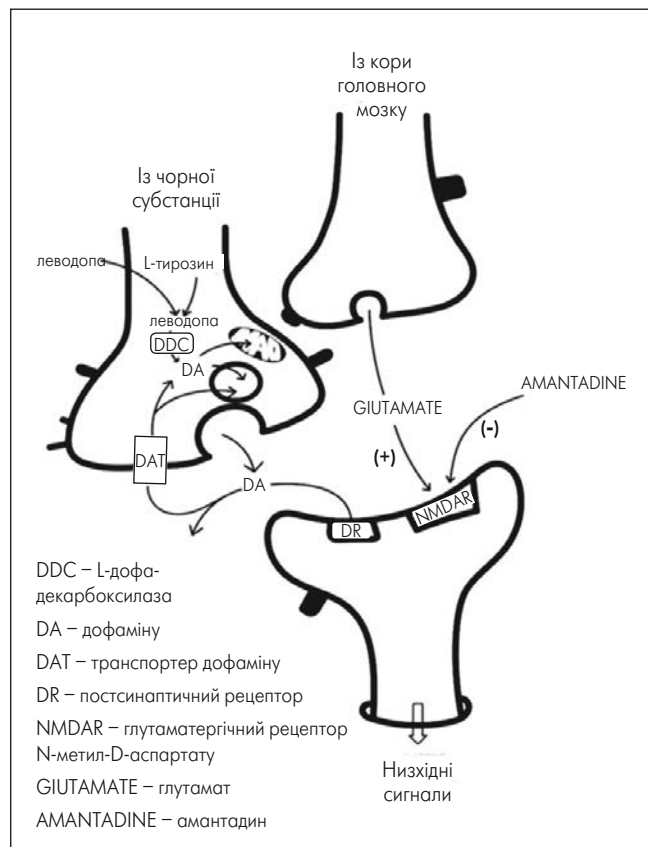


Рисунок. Схематичне зображення клітинних взаємодій, пов'язаних зі сприятливими ефектами застосування леводопи та амантадину

Адаптовано за W. Oertel et al., 2017.

Advertisement for ACINO Levokom. It features the ACINO logo, the slogan 'Поверни ВІЛЬНИЙ РУХ у ЖИТТЯ', and the product name 'ЛЕВОКОМ ЛЕВОКОМ ретард леводопа/карбідopa'. Below this is a list of bullet points: 'Базова терапія хвороби Паркінсона', 'Ефективно контролює моторні прояви та зберігає якість життя'. The background shows a person's hands holding a red pencil. At the bottom, there are small text blocks containing regulatory information, contact details for ACINO UKRAINE (Bulvar V. Gavelo, 8 Kyiv), and a website link www.acino.ua.

Фармакотерапія у пацієнтів після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки в межах довгострокової вторинної профілактики

Щороку в Європі приблизно в 1,1 млн осіб трапляється інсульт. Поширеність повторного інсульту становить 9-15% випадків протягом року. Крім того, пацієнти, які перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), мають підвищений ризик рецидиву інсульту та серцево-судинних (СС) подій. Понад 80% випадків інсульту пов'язані з такими чинниками ризику, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), порушення роботи серця, куріння, неналежне харчування, зловживання алкоголю, психологічні фактори, недостатня фізична активність тощо. Європейська організація з лікування інсульту (ESO) розробила настанову щодо фармакологічного лікування АГ, ЦД, контролю рівня ліпідів та антитромбоцитарної терапії в межах профілактики повторного інсульту в пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті J. Dawson et al. «European Stroke Organisation (ESO) Guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack» видання Eur Stroke J. (2022 Sep; 7 (3): I-II), у якому викладено основні положення рекомендацій, спрямованих на стандартизацію тривалої медикаментозної терапії для зменшення тягаря повторного інсульту та допомогу лікарям у прийнятті рішень при призначенні відповідного лікування.

Наставову ESO підготовлено відповідно до стандартної операційної процедури, яка базується на системі відповідного розроблення, оцінювання та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) (Steiner et al., 2021). Робоча група ESO визначила ключові тематичні сфери, визначила клінічні запитання та надала відповіді у вигляді рекомендацій на підставі фактичних даних або консенсусних заяв експертів, якщо доказів було недостатньо.

Зокрема, визначено такі ключові тематичні сфери:

- контроль артеріального тиску (АТ);
- гіполіпемічна терапія;
- антитромботична терапія;
- лікування ЦД.

Клінічні запитання сформульовано у вигляді переліку PICO щодо популяції (Population), втручання (Intervention), порівняння (Comparator) та результату (Outcome). Для систематичного пошуку використовували такі бази даних, як Кокранівська бібліотека, Embase і Medline. Для виявлення додаткових відповідних записів проаналізовано результати рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що відповідали необхідним критеріям, а також оглядові статті й попередні рекомендації. Уразі потреби робоча група виконувала метааналізи даних випробувань, оцінювала можливість неоднорідності, неточності та ризик упередженості отриманих доказів. Рекомендації детально опрацьовували всі члени робочої групи до досягнення консенсусу (Thomas et al., 2021).

Контроль АТ

! Чи має вплив антигіпертензивне лікування на зменшення ймовірності повторного інсульту порівняно з його відсутністю у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА?

Особам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, рекомендовано призначити антигіпертензивну терапію (АГТ) для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: висока; сила рекомендації на підтримку втручання: потужна).

Аналіз доказів

АГ являє собою ключовий чинник ризику інсульту. Підвищення систолічного АТ (САТ) на 20 мм рт. ст. або діастолічного (ДАТ) на 10 мм рт. ст. асоційоване з подвоєнням ризику інсульту. Зокрема, зростання АТ після перенесеного ішемічного інсульту або ТІА є чинником ризику рецидиву події (Kaplan et al., 2006).

За результатами метааналізу даних дев'яти досліджень із середньою тривалістю спостереження від 2 до 4,5 року, виявлено значне зниження ймовірності повторного інсульту – майже на 20% на тлі АГТ (Liu et al., 2005; Gayet et al., 2003). Очікується, що АГТ сприятиме зменшенню кількості інсультів – на 17 випадків на 1 тис. пролікованих.

Метааналіз даних трьох випробувань продемонстрував незначне зниження частоти ішемічного інсульту при застосуванні препаратів для зниження АТ (Yusuf et al., 2000). За результатами іншого метааналізу, виявлено незначне зменшення кількості випадків геморагічного інсульту на тлі такого лікування (Yusuf et al., 2008). Своєю чергою, згідно з даними більшості досліджень, робоча група зафіксувала суттєве значне зниження частоти серйозних СС-подій і СС-смерті в разі проведення АГТ. Однак суттєвого зменшення випадків інфаркту міокарда (ІМ) і смерті від усіх

причин не підтверджено. Результатів для аналізу впливу антигіпертензивних препаратів на деменцію та функціональні наслідки виявилось недостатньо.

Супровідні дані

Певні висновки метааналізів досліджень підтвердили виявлений раніше лінійний зв'язок між ступенем зниження АТ та досягнутими результатами (Katsanos et al., 2017; Zonneveld et al., 2018).

Масштабний метааналіз засвідчив зменшення ймовірності розвитку серйозних СС-подій на ~10% за кожного зниження САТ на 5 мм рт. ст. у межах первинної та вторинної профілактики. Так, в осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі спостерігалось зниження частоти всіх серйозних СС-подій та інсульту на 11%, але ефекту щодо загальної смертності не було. Переваги зниження АТ під час проведення первинної профілактики були стабільними незалежно від початкового рівня АТ (Rahimi et al., 2021).

Користь АГТ у межах вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із помірною АГ підтверджено у дослідженні PROGRESS. Зокрема, продемонстровано, що ризик повторного інсульту на тлі АГТ знижувався незалежно від того, чи страждали хворі на АГ (PROGRESS Collaborative Group, 2001). Терміни застосовуваного лікування у залучених до метааналізу дослідженнях значно різнилися (але терапію ніколи не розпочинали за гострої фази), і під час подальшого спостереження ризик повторних подій стабільно знижувався. Отже, рекомендації стосуються всіх пацієнтів після ішемічного інсульту або ТІА, але не містять конкретних порад щодо часу початку терапії.

! Чи забезпечує використання позаофісних вимірювань АТ порівняно з офісними кращий довгостроковий контроль АТ у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які розпочинають антигіпертензивну терапію?

У пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА доцільно, за можливості, брати до уваги позаофісні вимірювання АТ для досягнення кращого довгострокового його контролю (консенсусна заява експертів).

Аналіз доказів

Систематичний огляд виявив три дослідження, у яких порівнювали позаофісне та офісне вимірювання АТ у пацієнтів після інсульту або ТІА.

У дослідженні TEST-BP за участю 171 хворого із нещодавнім інсультом або ТІА порівнювали осіб, які перебували на самоконтролі АТ із/без керованої самостійної АГТ, та пацієнтів на стандартній терапії. За результатами різниці у показниках денного амбулаторного САТ через 6 міс., значущих відмінностей між групами не спостерігалось (Davison et al., 2018).

До того ж варто відзначити дані дослідження S.M. Kerrу et al. (2013), у межах якого 381 пацієнта з АГ та інсультом або ТІА в анамнезі були рандомізовані для проведення домашнього моніторингу АТ або стандартного лікування. Основним результатом було зниження САТ через 12 міс. За отриманими даними, значущої різниці щодо результатів між групами не виявлено.

У рандомізованому випробуванні TASMIN-SR 552 учасники з інсультом або ТІА, ішемічною хворобою серця (ІХС), ЦД, хронічною хворобою нирок і вихідним рівнем АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. були розподілені на групи:

- самоконтролю АТ у поєднанні з індивідуальним алгоритмом самостійного титрування доз препаратів;
- стандартного лікування.

Середня міжгрупова різниця у показниках САТ після візитів до лікаря упродовж 12 міс. становила 9,2 мм рт. ст. без збільшення кількості розвитку побічних явищ (McManus et al., 2014).

Супровідні дані

Метааналіз результатів досліджень не виявив значуще ліпшого контролю АТ за допомогою домашнього моніторингу в пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом чи ТІА. Отже, для надання рекомендації доказів недостатньо, проте на підставі наявних даних досягнуто консенсусне експертне рішення. У випробуванні TASMIN-SR самоконтроль АТ у поєднанні з індивідуальним алгоритмом самотитрування доз сприяв значущому зниженню АТ через 12 міс. (McManus et al., 2014). Своєю чергою, в іншому дослідженні 30% пацієнтів потребували допомоги медичного працівника для вимірювання АТ, виявлено значний рівень інвалідизації внаслідок інсульту (вік хворих варіював від 30 до 94 років) (Kerrу et al., 2013).

Автори настанов наголошують на потребі в позаофісному самостійному моніторинзі АТ, про що йдеться у настановах Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці (Visseren et al., 2021). Такий моніторинг може мати сприятливий вплив на прихильність до лікування та контроль АТ, особливо у пацієнтів із високим рівнем АТ, що входять до групи ризику (Tucker et al., 2017).

! Який вплив має більш інтенсивна антигіпертензивна терапія (цільовий АТ <130/80 мм рт. ст.) порівняно з менш інтенсивною (цільовий АТ <140/90 мм рт. ст.) на ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які розпочинають або отримують посилене лікування?

У пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом чи ТІА рекомендовано досягати цільового АТ <130/80 мм рт. ст. для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: слабка).

Аналіз доказів

За допомогою систематичного огляду виявлено три випробування, у яких порівнювали стратегію інтенсивного зниження АТ зі стандартним лікуванням і визначали ризик повторного інсульту в осіб з інсультом або ТІА в анамнезі.

Дослідження SPS3 тривалістю 180 днів налічувало 3020 учасників із симптоматичним лакунарним ішемічним інсультом, які були розподілені на групи для досягнення різних цільових значень САТ: 130-149 та <130 мм рт. ст. (Benavente et al., 2013). За отриманими результатами, стратегія інтенсивнішого зниження САТ була пов'язана зі зменшенням кількості випадків геморагічного інсульту. Проте статистично значущої різниці між групами щодо інших вторинних наслідків, як-от ішемічний інсульт, ІМ, серйозні СС-події, смерть з усіх причин і СС-смерть, не спостерігали.

У випробуванні PAST-BP 529 учасників (52% перенесли ТІА, решта – інсульт) рандомізували для інтенсивного зниження САТ (<130 мм рт. ст.) або на 10 мм рт. ст., якщо базовий показник САТ був <140 мм рт. ст., порівняно зі стандартним лікуванням (<140 мм рт. ст.) (Mant et al., 2016). Через 12 міс. на тлі інтенсивного лікування не відзначалося жодного рецидиву інсульту, а за стандартної терапії – три випадки. Однак різниці між групами щодо серйозних СС-подій, ІМ, загальної і СС-смерті, а також несприятливих симптомів не виявлено.

Важливими є результати дослідження RESPECTS, у межах якого 1280 осіб з інсультом в анамнезі (85% з ішемічним інсультом, 15% – із геморагічним) були рандомізовані для інтенсивного зниження АТ (<120/80 мм рт. ст.) порівняно зі стандартним лікуванням (<140/90 мм рт. ст. або <130/80 мм рт. ст. для хворих на ЦД, хронічну хворобу нирок, ІМ в анамнезі) (Kitagawa et al., 2019).

Після середнього періоду спостереження 3,9 року отримали такі результати:

1. За інтенсивної терапії повторний інсульт будь-якого типу зафіксовано в 1,65% учасників.

2. За стандартного лікування рецидив інсульту трапився у 2,26% пацієнтів.

3. У групі інтенсивного зниження АТ частота геморагічного інсульту була нижчою, тоді як різницю щодо великих СС-подій і смерті від ІМ та із будь-яких причин не встановлено.

4. Серйозні побічні ефекти були подібними в обох групах.

Метааналіз даних проведених досліджень виявив значуще зниження частоти повторних інсультів за інтенсивного зниження АТ порівняно зі стандартною стратегією терапії. Очікується, що використання інтенсивної АГТ сприятиме зменшенню кількості інсультів – на 17 випадків на 1 тис. пролікованих.

Супровідні дані

Автори настанови зазначають певну неоднорідність даних випробувань через різницю в характеристиках учасників. Наприклад, деякі дослідження налічували пацієнтів із ТІА та інсультом, інші – із геморагічним або ішемічним інсультом, асоційованим із внутрішньочерепним атеросклеротичним стенозом. Отже, було важко узагальнити рекомендації для конкретних підгруп.

Крім того, отримані дані щодо інтенсивного зниження АТ було потрібно інтерпретувати з обережністю у деяких категоріях хворих. Наприклад, виявлено зв'язок між вищим ризиком інсульту та нижчим АТ в осіб з двобічним тяжким стенозом внутрішньої сонної артерії (Rothwell et al., 2003). Середній вік учасників досліджень становив від 63 до 72 років; цей показник є нижчим, ніж у популяційних реєстрах і клінічній практиці (Vejet et al., 2021). Проте загалом автори настанов вважають, що АГТ в осіб старечого віку (>80 років) знижує ризик інсульту (Beckett et al., 2008).

❗ Чи зменшується ризик повторного інсульту в пацієнтів із ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі, які розпочинають лікування комбінацією двох антигіпертензивних препаратів порівняно з монотерапією?

Пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, доцільно розпочинати лікування комбінацією двох антигіпертензивних препаратів для зменшення ймовірності рецидиву інсульту; при цьому слід розглянути можливість призначення монотерапії за наявності потенційного ризику гіпотензії, наприклад в ослаблених хворих, літніх осіб із межевою АГ (консенсусна заява експертів).

Аналіз доказів

Систематичний огляд не виявив досліджень, присвячених порівнянню початку застосування комбінації антигіпертензивних препаратів і монотерапії для вторинної профілактики інсульту. Випробування PROGRESS (2001) було єдиним, у якому учасників рандомізували для отримання комбінованого лікування, але лікар мав право обрати, що використовувати: монотерапію (периндоприл) чи комбінацію ліків (периндоприл та індапамід).

Відповідно доотриманих результатів, комбіноване лікування асоціювалося із суттєвішим зниженням АТ проти плацебо (12,5/5,0 мм рт. ст.), ніж монотерапія порівняно з плацебо (4,9/2,8 мм рт. ст.), а також пропорційно більш значущим зменшенням ймовірності повторного інсульту (43 проти 5%).

Супровідні дані

За висновками експертів, для пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА недостатньо даних, щоб надати рекомендацію, із чого краще починати лікування: монотерапія чи комбінація препаратів. Тож для досягнення консенсусу використовували результати досліджень первинної профілактики.

Аналіз даних підтвердив, що комбіноване лікування сприяє кращому контролю АТ порівняно з монотерапією в осіб з есенціальною АГ (MacDonald et al., 2017). Зокрема, зниження АТ на тлі поєднання двох класів ліків приблизно вп'ятеро ефективніше, ніж при подвоєнні дози одного препарату (Wald et al., 2009).

До того ж у масштабних обсерваційних когортних дослідженнях продемонстровано, що початок лікування комбінацією препаратів порівняно з монотерапією сприяє:

- поліпшенню контролю АТ;
- підвищенню комплаєнсу хворих (Conn et al., 2015; Egan et al., 2012).

Ці дані підкріплюють поточні рекомендації Європейського товариства з гіпертензії (ESH) та ESC, у яких йдеться про необхідність розпочинати АГТ з комбінації ліків; виняток становлять пацієнти з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії та особи з легкою гіпертензією і низьким СС-ризиком (не стосується популяції пацієнтів

з інсультом) (Williams et al., 2018). Через брак альтернативних доказів щодо вторинної профілактики інсульту і даних для підтвердження потенційної користі комбінованого лікування це положення можна застосувати для більшості осіб із перенесеним інсультом. За можливості комбіноване лікування має передбачати поєднання компонентів в одній таблетці для поліпшення прихильності пацієнтів до терапії (Castellano et al., 2014).

Є обмежена кількість прямих доказів щодо вибору препаратів для комбінованого лікування. Так, за результатами досліджень, блокатори кальцієвих каналів (БКК) у межах первинної профілактики інсульту виявилися дещо ефективнішими, ніж інші класи препаратів, які були пов'язані з підвищеним ризиком симптоматичної серцевої недостатності (Webb et al., 2010; Law et al., 2009).

Своєю чергою, інгібітори ренін-ангіотензинової системи (РАС) особливо ефективні для профілактики ІХС та дисфункції нирок, а блокатори рецепторів ангіотензину II типу (БРА) мають сприятливий профіль безпеки (Kronish et al., 2011). У випробуванні ACCOMPLISH комбінація «інгібітор РАС + БКК» виявилася ефективнішою, ніж комбінація «інгібітор РАС + діуретик», але це не було підтверджено у подальших менш потужних дослідженнях (Ogihara et al., 2015; Matsuzaki et al., 2015).

Отже, на думку авторів настанов, спираючись на рекомендації щодо первинної профілактики та наявні докази, лікування доцільно розпочинати з комбінації антигіпертензивних препаратів, що зазвичай передбачає застосування тіазидоподібного діуретика (індапамід) або БКК (амлодипін / фелодипін) та інгібітора РАС (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або БРА). Якщо є потреба у додаванні третього компонента, можна призначити БКК або тіазидний діуретик. Втім, необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних комбінацій ліків, особливо у межах вторинної профілактики інсульту, зокрема потенційної користі поєднання трьох препаратів.

Ліпідознижувальна терапія

❗ Чи має вплив використання статинів на зниження ризику повторного епізоду в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА порівняно з відсутністю гіполіпідемічної терапії?

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, слід досягати цільового АТ <130/80 мм рт. ст., щоб знизити ризик повторної події (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: слабка).

Аналіз доказів

Відповідно до критеріїв пошуку, систематичний огляд виявив 5 випробувань, у яких брали участь 10169 учасників.

У дослідженні SPARCL (n=4731; середній вік – 63 роки) взяли участь пацієнти, які протягом 1-6 міс. перенесли ішемічний інсульт або ТІА. Середня тривалість спостереження становила 4,9 року. Учасники були рандомізовані для приймання аторвастатину (80 мг/добу) або плацебо. Основним клінічним наслідком був нефатальний / фатальний інсульт будь-якого типу, частота яких значуще знизилася в разі застосування аторвастатину (Amarengo et al., 2006).

До випробування HPSC було залучено 20 536 осіб (середній вік – 65 років) із вмістом загального холестерину (ХС) у крові не натще $\geq 3,5$ ммоль/л (≥ 135 мг/дл).

Серед учасників 3280 мали цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) в анамнезі, а саме:

- негеморагічний інсульт, який не викликав інвалідизації, у 63%;
- ТІА в 46%;
- каротидну ендартеректомію перенесли 10%;
- каротидну ангіопластику перенесли 2%.

Тривалість спостереження становила 4,8 року, а середній інтервал після останнього інсульту або ТІА – 4,3 року. Пацієнтів рандомізували для приймання 40 мг/добу симвастатину або плацебо. Основний клінічний результат – розвиток інсульту будь-якого типу. За отриманими даними, частота первинних наслідків під час застосування симвастатину значуще знизилася (Collins et al., 2004).

Дослідження J-STARS охоплювало 1578 учасників (середній вік – 66 років) із некардіоемболічним ішемічним інсультом в анамнезі, що трапився за 3 роки – місяць до початку випробування. Середня тривалість спостереження становила 4,9 року, основним клінічним наслідком був інсульт. Пацієнти були рандомізовані для лікування правастатином (10 мг/добу) або входили до групи без статинотерапії. За результатами проведеного дослідження, річна частота інсультів виявилася подібною (2,4 і 2,5%) у групах правастатину й порівняння відповідно (Nosomi et al., 2015).

У випробуванні CARE взяли участь 4159 учасників віком 21-75 років, які перенесли ІМ орієнтовно 10 місяців тому. Середній період спостереження становив 5 років. Пацієнтів розподілили на групи для отримання 40 мг/добу правастатину в межах вторинної профілактики або плацебо. Загалом 100 хворих у групі плацебо та 111 – на лікуванні правастатином мали інсульт/ТІА в анамнезі. Виявлено, що у пацієнтів, які приймали статини, відносний ризик (ВР) інсульту або ТІА знизився на 37% (Plehn et al., 1999).

Значущими є дані дослідження LIPID, що налічувало 9014 учасників (середній вік – 62 роки) з ІМ або нестабільною стенокардією в анамнезі протягом останніх 3-36 міс. Хворі були рандомізовані для приймання 40 мг/добу правастатину або плацебо. Зокрема, 610 пацієнтів (n=325 у групі лікування) мали ЦВЗ в анамнезі. Середня тривалість спостереження становила 6,1 року. Серед вторинних результатів – інсульт будь-якого типу. За отриманими даними, ВР інсульту в групі правастатину становив 0,72 (White et al., 2000).

Отже, метааналіз даних п'яти зазначених вище досліджень виявив значуще зниження частоти інсульту будь-якого типу в осіб за статинотерапії порівняно з тими, хто не отримувал ліпідознижувальних препаратів. Тож автори настанов вважають, що використання статинів сприятиме зменшенню кількості інсультів – на 13 випадків на 1 тис. пролікованих.

Супровідні дані

Докази високої якості свідчать, що використання статинів знижує ризик ішемічного інсульту та серйозних СС-подій у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА. Вплив на ризик ІМ у цій популяції хворих менш очевидний. До того ж аналіз даних засвідчив, що ризик геморагічного інсульту при застосуванні статинів підвищується. Проте також виявлено тенденцію до зменшення загальної кількості інсультів і летальних випадків від ССЗ, що вказує на позитивний ефект в осіб з ішемічним інсультом і ТІА в анамнезі. Отримані результати демонструють, що застосування статинів може призвести до 6 випадків геморагічного інсульту на 1 тис. осіб, які отримували лікування, але при цьому запобігти розвитку 40 серйозних СС-подій.

❗ Чи знижує інтенсивніший контроль цільового рівня ХС ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА порівняно з менш інтенсивним?

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА рекомендовано досягати цільового рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), щоб знизити ризик серйозних СС-подій (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: потужна).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив одне рандомізоване дослідження з паралельними групами – Treat Stroke to Target, у якому взяли участь 2860 осіб із перенесеним протягом останніх 3 міс. інсультом або ТІА – впродовж останніх 15 днів (Amarengo et al., 2020).

Середня тривалість спостереження становила 3,5 року. Учасники були рандомізовані для отримання статинів або іншої ліпідознижувальної терапії для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) або ХС ЛПНЩ 2,3-2,8 ммоль/л (90-110 мг/дл). Тип та дозування препаратів були на розсуд дослідників. Основним клінічним результатом було виникнення серйозної СС-події.

Зокрема, у групі з нижчим цільовим ХС ЛПНЩ спостерігали вищу частоту використання статинів (94 проти 66%) і комбінації «статин + езетиміб» (35 проти 6%).

У групі інтенсивного лікування досягнуто:

- значущого зниження ризику серйозних СС-подій;
- незначущого зниження ризику ішемічного або геморагічного інсульту, а також випадків ІМ, ішемічного інсульту або ТІА, рівня загальної та СС-смертності;
- незначущого збільшення кількості внутрішньочерепних крововиливів.

Супровідні дані

Відповідно до аналізу отриманих результатів, підтверджено переваги інтенсивного контролю рівня ХС ЛПНЩ. Так, у дослідженні Treat Stroke to Target пацієнти, які досягли рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), мали нижчий ризик розвитку ішемічного інсульту (Amarengo et al., 2020). Крім того, за даними випробування SPARCL, в учасників зі зменшенням вмісту ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ проти вихідного рівня ризик інсульту будь-якого типу знизився на 35% (Amarengo et al., 2007).

Продовження на наст. стор.

Чи є додавання езетимібу та/або інгібітора протеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) до схеми лікування ефективнішим для зниження ризику повторного інсульту порівняно з лише статинотерапією у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА, яким не вдається досягти цільових ХС ЛПНЩ, попри приймання статинів у максимально переносимій дозі протягом щонайменше 6 тижнів?

В осіб із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА, які не досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ, попри приймання статину в максимально переносимій дозі протягом щонайменше 6 тиж., додавання езетимібу є прийнятним варіантом для зниження ризику рецидиву серйозних СС-подій (консенсусна заявка експертів).

Аналіз доказів

Автори настанов зазначають, що згідно з результатами систематичного пошуку не виявлено жодного РКД, присвяченого безпосередньому порівнянню додаткового лікування езетимібом та/або інгібітором PCSK-9 із монотерапією статинами в осіб з ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі. Однак це питання опосередковано розглядали у трьох РКД за участю переважно пацієнтів з ІХС. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження IMPROVE-IT охоплювало 18 144 учасників, які були госпіталізовані з приводу нещодавно перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) та мали рівень ХС ЛПНЩ 1,3-3,2 ммоль/л (50-125 мг/дл), якщо не приймали гіполіпемічні препарати, або 1,3-2,6 ммоль/л (50-100 мг/дл) – якщо приймали. Хворих розподілили на порівняльні групи застосування комбінацій «езетиміб + симвастатин» та «плацебо + симвастатин». У пацієнтів, які отримували «езетиміб + симвастатин», виявлено значуще зниження частоти серйозних СС-подій. Ефект був стійким щодо інсульту будь-якого типу (Cannon et al., 2015).

Також на увагу заслуговують дані багатоцентрового подвійного сліпого РКД ODYSSEY за участю 18 924 осіб віком ≥ 40 років, які були госпіталізовані з приводу ГКС за 1-12 міс. до рандомізації. Порівнювали ефективність інгібітора PCSK9 алірокумабу та плацебо. Усі хворі мали рівень ХС ЛПНЩ щонайменше 1,9 ммоль/л (70 мг/дл), рівень ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (не-ЛПВЩ) принаймні 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) або рівень аполіпопротеїну В щонайменше 80 мг/дл. За отриманими результатами, алірокумаб порівняно з плацебо зменшував імовірність повторних ішемічних СС-подій, а також фатального / нефатального ішемічного інсульту на 27%, не підвищуючи ризику геморагічного інсульту (Jukema et al., 2019).

У мультинаціональному подвійному сліпому РКД FOURIER за участю 27 564 осіб віком 40-85 років групи високого ризику, які мали ІМ, негеморагічний інсульт або захворювання периферичних артерій (ЗПА) в анамнезі, порівнювали ефективність інгібітора PCSK9 еволокумабу і плацебо. Усі хворі мали початковий рівень ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) або рівень ХС не-ЛПВЩ принаймні 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) під час оптимізованої гіполіпемічної терапії. За отриманими результатами, у пацієнтів, які приймали лікування еволокумабом, ризик серйозних СС-подій знизився на 15% порівняно з групою плацебо. Також така терапія асоціювалася зі зменшенням імовірності ішемічного інсульту на 25% без значущого зростання частоти геморагічного інсульту (Sabatine et al., 2017).

Метааналіз даних підгрупи пацієнтів із ЦВЗ в анамнезі в усіх вищезазначених дослідженнях засвідчив, що не було суттєвого зниження частоти інсульту будь-якого типу на тлі додаткової терапії езетимібом та/або інгібітором PCSK9. Своєю чергою, метааналіз даних інших випробувань не виявив значущого зменшення кількості випадків ішемічного інсульту при додаванні до схеми лікування езетимібу та/або інгібітора PCSK9, а також різниці в результатах щодо частоти геморагічного інсульту. Проте за допомогою такої терапії вдалося значуще знизити частоту серйозних СС-подій та ІМ (Bohula et al., 2017; Giugliano et al., 2020).

Тож автори настанови вважають, що нижчий цільовий рівень ХС ЛПНЩ є кращим для запобігання розвитку серйозних СС-подій в осіб, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА з ознаками атеросклерозу (Amarengo et al., 2020).

Супровідні дані

Нині бракує доказів для створення рекомендації щодо застосування ад'ювантної терапії езетимібом та/або інгібітором PCSK9 для зменшення ймовірності повторного інсульту в осіб з ішемічним інсультом або ТІА, які не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ, попри приймання статинів у максимально переносимих дозах протягом принаймні 6 тиж. Однак є певні докази того, що додавання езетимібу

та/або інгібітора PCSK-9 є ефективнішим, ніж монотерапія статинами, для зниження загального ризику повторних серйозних СС-подій у популяції пацієнтів із ТІА та ішемічним інсультом. Крім того, підтверджено, що інтенсивніше лікування з додаванням езетимібу знижує ризик повторного ішемічного інсульту та серйозних СС-подій у деяких категорій хворих (Sabatine et al., 2017). Застосування інгібітора PCSK9 можна розглянути в осіб з ІХС або ішемічним інсультом, яким не вдається досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ за допомогою статинів та езетимібу.

Антитромботична терапія

Чи знижує ризик повторного інсульту тривала антитромбоцитарна терапія порівняно з її відсутністю у пацієнтів з ішемічним інсультом чи ТІА в анамнезі?

Особам із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА рекомендовано тривалу антитромбоцитарну терапію для зниження ризику повторних епізодів (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: потужна).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив 11 досліджень із загальною кількістю 13 369 учасників. Серед проаналізованих робіт було подвійне сліпе РКД тривалістю близько 2 років, що налічувало 585 учасників із ризиком інсульту, яких розподілили на групи для приймання 1300 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК), 800 мг сульфінпіразону, обох цих препаратів або плацебо. Основним результатом дослідження були ТІА, інсульт або смерть. Науковці дійшли висновку, що у групі АСК є значуще зниження частоти первинних наслідків (Canadian Cooperative Study Group, 1978).

Також цікавими виявилися дані подвійного сліпого РКД тривалістю 3 роки AICLA, до якого залучили пацієнтів, що нещодавно перенесли ТІА або ішемічний інсульт. Учасників рандомізували на групи для отримання:

- 1000 мг АСК;
- 1000 мг АСК + 225 мг дипіридамолу;
- плацебо.

Первинним результатом дослідження був ішемічний інсульт. Отримані дані підтвердили, що лікування АСК і комбінацією «АСК + дипіридамол» знижувало ризик інсульту порівняно з плацебо (Boussier et al., 1983).

У подвійному сліпому РКД UK-TIA 2435 учасників із ТІА або так званім малим інсультом розподілили на групи для лікування АСК у дозуванні 300 або 1200 мг та приймання плацебо. Середній період спостереження становив 4 роки. Основним результатом дослідження був обширний інсульт, ІМ та СС-смерть. Автори виявили значуще зниження частоти первинних кінцевих точок на тлі терапії АСК (Farrell et al., 1991). Автори настанов також відзначають результати подвійного сліпого РКД ESPS-2 тривалістю 2 роки, у якому вивчали ефект чотирьох методів лікування: 50 мг АСК, 400 мг дипіридамолу, 50 мг АСК + 400 мг дипіридамолу або плацебо. Первинною кінцевою точкою дослідження був інсульт або смерть. За отриманими результатами, виявлено значущу користь усіх антитромбоцитарних стратегій терапії (Diener et al., 1996). Ефективність лікування цілостазолом порівняно з плацебо оцінювали у подвійному сліпому РКД CSPS за участю 1095 хворих. Основним результатом дослідження був рецидив ішемічного інсульту. При застосуванні цілостазолу спостерігали зниження ВР повторного епізоду на 41,7% (Gotoh et al., 2000).

За даними метааналізу більшості випробувань, антитромбоцитарна терапія асоціювалася зі зниженням ризику інсульту будь-якого типу (Diener et al., 1996). Автори настанов вважають, що використання антиагрегантів сприятиме зменшенню частоти інсультів – на 24 випадки на 1 тис. пролікованих.

Супровідні дані

Більшість виявлених досліджень присвячена вивченню ефективності антитромбоцитарної терапії АСК. Робоча група дослідників антиагрегантів (АТГ) дійшла висновку, що користь при застосуванні антитромбоцитарної терапії в осіб з інсультом є суттєвою. При цьому визначена оптимальна доза АСК становить 75-325 мг/добу на підставі обмежених переваг, але підвищеного ризику кровотечі при використанні більших доз (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994). Результати, які отримала робоча група ESO, були подібними.

Останнім часом розроблено низку антиагрегантних препаратів (як-от дипіридамол, клопидогрель), ефективність яких вивчали у дослідженнях за участю пацієнтів з інсультом в анамнезі. Загалом продемонстровано, що ці препарати мають принаймні такі самі переваги, як АСК.

Чи знижує ризик повторного інсульту в пацієнтів із ТІА та ішемічним інсультом подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) комбінаціями «АСК +

клопидогрель» або «АСК + дипіридамол» протягом >90 днів порівняно з лікуванням лише антиагрегантом?

Особам із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА не рекомендовано використовувати ПАТТ АСК і клопидогрелем у довгостроковій перспективі, але рекомендоване застосування антиагреганту як засобу монотерапії для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: дуже низька; сила рекомендації проти втручання: слабка).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив 6 досліджень із загальною кількістю 41 309 учасників. Серед проаналізованих робіт на увагу заслуговує дослідження MATCH тривалістю 1,5 року, що охоплювало 7599 осіб, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА впродовж останніх 3 міс. і мали принаймні один із зазначених чинників ризику:

- ішемічний інсульт в анамнезі;
- ІМ в анамнезі;
- стенокардію;
- ЗПА на тлі ЦД.

Учасників рандомізували на групи для лікування комбінацією клопидогрелю (75 мг/добу) та АСК (75 мг/добу) або клопидогрелю (75 мг/добу) і плацебо. У групі ПАТТ ВР інсульту будь-якого типу становив 2%, ішемічного інсульту – 7,1%, серйозних СС-подій – 5,9%. Зростання абсолютного ризику великої кровотечі становило 1,36% (Diener et al., 2004).

У дослідженні CHARISMA взяли участь 15 603 пацієнти із множинними чинниками ризику атеротромбозу, ІХС, цереброваскулярних патологій та ЗПА. Учасники були рандомізовані на групи для отримання АСК (75-162 мг/добу) і клопидогрелю (75 мг/добу) або АСК і плацебо. В осіб із ЦВЗ середній термін спостереження становив 2,1 року. У групі ПАТТ ВР інсульту будь-якого типу був 0,80, ішемічного – 0,80, геморагічного – 1,11 і серйозних СС-подій – 0,84 (Bhatt et al., 2006).

До рандомізованого дослідження PROFESS було залучено 20 322 пацієнти з ішемічним інсультом протягом останніх 3 міс. Учасників розподілили на групи для приймання АСК (25 мг/добу) і дипіридамолу (200 мг двічі на добу) або клопидогрелю (75 мг/добу). Виявлено, що у групі ПАТТ ВР інсульту будь-якого типу становив 1,01, ішемічного – 0,80, геморагічного – 1,42 і серйозних СС-подій – 0,99 (Sacco et al., 2008).

За даними метааналізу, що охоплював результати більшості РКД, використання ПАТТ суттєво не зменшувало ймовірність повторного інсульту, але сприяло значущому зниженню ризику ішемічного інсульту (Benavente et al., 2012; Bhatt et al., 2006).

Однак у трьох РКД ПАТТ корелювала зі значно підвищеним ризиком геморагічного інсульту. Автори настанов вважають, що застосування ПАТТ призведе до збільшення частоти геморагічного інсульту – на 4 випадки на 1 тис. пролікованих.

Супровідні дані

За результатами досліджень ефективності клопидогрелю та АСК, не виявлено доказів чистої користі застосування ПАТТ. Терапія АСК і дипіридамолом не забезпечувала переваг порівняно з клопидогрелем, але призводила до зростання ризику геморагічного інсульту. Також при застосуванні цих препаратів зафіксовано побічні явища та випадки припинення лікування.

Однак у низці робіт продемонстровано переваги комбінованої терапії АСК та дипіридамолом порівняно з монотерапією АСК щодо деяких клінічних результатів (Diener et al., 1996; Halkes et al., 2006).

Мережевий метааналіз підтвердив, що клопидогрель або АСК і дипіридамол у комбінації є найкращими довгостроковими антитромбоцитарними стратегіями. Загалом основні результати свідчать на користь монотерапії антиагрегантами, а непрямі дані вказують на те, що клопидогрель має переваги перед АСК (Greving et al., 2019).

Чи знижує ризик повторного інсульту лікування антитромбоцитарним засобом у поєднанні з прямим оральним антикоагулянтом (ПОАК) у низьких дозах порівняно з монотерапією антиагрегантом у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та атеросклерозом, які не мають інших показань для антикоагуляції?

Застосування антитромбоцитарної терапії в поєднанні з ПОАК (ривароксабаном) у низьких дозах можна розглядати для оптимізації лікування ІХС або ЗПА в осіб із перенесеним понад 1 міс. тому ішемічним інсультом або ТІА; проте таку стратегію не слід розглядати для пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА, які не страждають на ІХС або ЗПА (консенсусна заявка експертів).

Аналіз доказів

Під час систематичного пошуку не виявлено рандомізованих досліджень, які б відповідали запиту. Однак до уваги були взяті дані випробування COMPASS, що охоплювало 27 395 осіб зі стабільним атеросклеротичним захворюванням: ІХС або ЗПА в анамнезі. Загалом 3,8% учасників раніше перенесли інсульт (Eikelboom et al., 2017).

У дослідженні порівнювали три стратегії лікування:

- 2,5 мг ривароксабану 2 р./добу + 100 мг АСК;
- 5 мг ривароксабану 2 р./добу;
- 100 мг/добу АСК.

Комбінація ривароксабану та АСК порівняно з монотерапією АСК сприяла зниженню ризику смерті від ССЗ, інсульту й ІМ, а також імовірності розвитку інсульту, зокрема ішемічного. Крім того, не було значущого підвищення ризику геморагічного інсульту. Своєю чергою, ривароксабан у монотерапії не мав переваг перед АСК.

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз даних ефективності ПОАК у низьких дозах у поєднанні з антиагрегантами в осіб із ССЗ містили результати семи рандомізованих досліджень (Galli et al., 2021). Серед популяції хворих, окрім зазначених вище, були пацієнти із ГКС, серцевою недостатністю, ЗПА і фібриляцією передсердь. За отриманими даними, на тлі комбінованої терапії спостерігали тенденцію до зменшення ймовірності розвитку інсульту. Зокрема, не підвищувався ризик геморагічного інсульту (Bonasa et al., 2020; Okumura et al., 2020).

Супровідні дані

На сьогодні бракує прямих доказів на підтримку рекомендації щодо використання антитромбоцитарної терапії в поєднанні з ПОАК у низьких дозах для осіб з ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі.

На підставі наявних даних автори настанов дійшли висновку, що застосування антиагреганту в поєднанні з ПОАК у низьких дозах може бути прийнятним вибором для певної категорії хворих, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА більш ніж 1 міс. тому та мають супутнє захворювання коронарних або периферичних артерій, і що така стратегія сприяє оптимізації лікування цих станів (Eikelboom et al., 2017). Вони також зауважують, що саме ривароксабан досліджувався як представник ПОАК, тому інші препарати згаданої групи не слід брати до уваги в зазначеному контексті.

Чи знижує ризик повторного інсульту лікування ПОАК порівняно з антитромбоцитарною терапією у пацієнтів з емболічним інсультом невизначеного генезу (ESUS)?

В осіб з емболічним інсультом невизначеного генезу слід розглянути використання антитромбоцитарної терапії на відміну від ПОАК, щоб зменшити ймовірність повторного інсульту (якість доказів: низька; сила рекомендації проти втручання: слабка).

Аналіз доказів

Систематичний пошук виявив два дослідження із загальною кількістю 12 603 учасників, у яких порівнювали ПОАК з антитромбоцитарним лікуванням для зниження ризику інсульту у хворих із ESUS.

NAVIGATE ESUS – багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження, у якому 7213 осіб, які нещодавно (за 6 міс. – 7 днів до включення) перенесли ESUS, отримували терапію ривароксабаном (15 мг/добу) або АСК (100 мг/добу). Середня тривалість спостереження становила два роки. Застосування ривароксабану не знижувало ризику повторного інсульту порівняно з терапією АСК. До того ж частота великих кровотеч при застосуванні ривароксабану зростала. Випробування зупинили завчасно через брак користі щодо ризику інсульту та випадки кровотеч на тлі приймання ривароксабану (Hart et al., 2019).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому випробуванні RESPECT ESUS порівнювали ефективність дабігатрану (150 / 110 мг двічі на добу) та АСК (100 мг/добу) у 5390 осіб віком ≥ 75 років, які перенесли ESUS протягом останніх 3 міс. (або 6 міс. за наявності принаймні одного додаткового судинного чинника ризику). Середня тривалість спостереження становила приблизно 1,5 року.

Дабігатран не перевершував АСК за ефективністю профілактики інсульту, зокрема ішемічного. Частота великих кровотеч при застосуванні дабігатрану не підвищувалася (Diener et al., 2019).

За даними проведеного метааналізу наведених досліджень, не виявлено різниці щодо частоти інсульту будь-якого типу, зокрема ішемічного; частота геморагічного інсульту і великих кровотеч суттєво не зросла.

Супровідні дані

На жаль, бракує актуальних доказів, які б свідчили про переваги ПОАК над антиагрегантами у пацієнтів із ESUS. Нині тривають дослідження, у яких науковці з'ясовують, чи можливо за допомогою показників сироватки крові, електро- або ехокардіографічних біомаркерів ідентифікувати осіб із ішемічним інсультом, для яких ПОАК матимуть очевидні переваги (Kamel et al., 2019).

Цукровий діабет

Чи знижує ризик повторного інсульту в пацієнтів із ЦД та ішемічним інсультом / ТІА більш інтенсивний контроль рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) порівняно з менш інтенсивним?

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА та ЦД доцільно досягати рівень HbA_{1c} <53 ммоль/моль (154 мг/дл), щоб знизити ризик мікро- й макросудинних ускладнень; однак визначення цільового показника має бути індивідуальним залежно від віку, тривалості ЦД та супутніх захворювань (консенсусна заява експертів).

Аналіз доказів

Хворі на ЦД мають удвічі вищий ризик інсульту, при цьому ВР інсульту зростає приблизно на 15% із кожним підвищенням рівня HbA_{1c} на 1% (Selvin et al., 2008).

Інтенсивний контроль рівня глюкози крові в осіб із ЦД зменшує ймовірність мікросудинних ускладнень, як-от ретино-, нефро- та нейропатія. Втім, чи знижується ризик серйозних СС-подій, включно з інсультом, наразі не підтверджено.

Систематичний пошук не виявив жодних РКД, у яких би вивчали вплив інтенсивного контролю рівня глюкози крові на ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом / ТІА та ЦД. Зокрема, проаналізовано результати кількох досліджень із залученням інших популяцій хворих на ЦД.

Випробування UKPDS охоплювало 4209 осіб (середній вік – 53 роки) з уперше діагностованим ЦД 2-го типу, з яких 2% учасників мали в анамнезі ІМ та 1% – інсульт або ТІА (UKPDS Group, 1998). Загалом 411 пацієнтів рандомізували на групи стандартного лікування, 342 – інтенсивної терапії метформіном і 951 – інтенсивного контролю глюкози.

Отримано такі результати:

1. Інтенсивне лікування метформіном асоціювалося зі зменшенням ймовірності мікро-, але не макросудинних ускладнень, а також будь-якої кінцевої точки, пов'язаної з ЦД, порівняно із традиційною терапією.

2. У хворих за терапії метформіном спостерігали меншу кількість летальних випадків від будь-яких причин і нижчий ризик інсульту порівняно з тими, хто отримував інші цукрознижувальні препарати.

Цікавими є також дані досліджень VADT та ACCORD, у яких приблизно 40 і 35% учасників відповідно мали ССЗ (про кількість осіб з інсультом не повідомлялося). У випробуванні ADVANCE 9% учасників мали інсульт в анамнезі. За даними аналізу, у жодному з досліджень не виявлено зниження частоти серйозних СС-подій при інтенсивному лікуванні. Проте серед осіб без ССЗ в анамнезі або з початковим рівнем HbA_{1c} $\leq 8\%$ на тлі інтенсивної терапії спостерігали менше фатальних або нефатальних СС-подій (Duckworth et al., 2009).

За даними метааналізу досліджень, інтенсивний контроль рівня глюкози порівняно зі звичайним сприяв зниженню частоти серйозних СС-подій на 10% (Zhang et al., 2010). Своєю чергою, не виявлено впливу на ризик інсульту, а рівень глюкози у крові був підвищений. Аналіз підгруп хворих продемонстрував, що пацієнти з меншою тривалістю ЦД і нижчим вихідним рівнем HbA_{1c} отримали більшу користь інтенсивного лікування. Крім того, показник HbA_{1c} 7,5% асоціювався з найнижчим ВР смерті від будь-яких причин (Currie et al., 2010).

Супровідні дані

На думку авторів настанов, нині немає достатніх доказів на підтримку рекомендацій щодо інтенсивного контролю рівня глюкози для запобігання повторному інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі. Однак багато осіб з інсультом страждають на ЦД, і всі хворі на ЦД мають підвищений ризик розвитку мікро- та макросудинних ускладнень (Currie et al., 2010). Тож у пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА та ЦД слід оцінювати контроль рівня глюкози та переглядати терапевтичну стратегію відповідно до рекомендацій щодо лікування ЦД.

Чи знижує лікування піоглітазоном ризик повторного інсульту в пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА в анамнезі порівняно з його відсутністю?

В осіб з ішемічним інсультом або ТІА, які мають інсуліно-резистентність або ЦД 2-го типу, доцільно використовувати піоглітазон для зниження ризику повторного інсульту (якість доказів: середня; сила рекомендації на підтримку втручання: слабка).

Аналіз доказів

Піоглітазон – інсулін-сенситивізувальний препарат для перорального застосування, який знижує ризик СС-подій в осіб із ЦД 2-го типу. Також є дані щодо впливу піоглітазону на СС-події у пацієнтів з інсультом та резистентністю до інсуліну (Dormandy et al., 2005).

Систематичний пошук виявив три РКД за участю 2488 і 2492 осіб з ішемічним інсультом або ТІА, які були залучені до групи лікування піоглітазоном або групи контролю (Wilcox et al., 2007; Kernan et al., 2016; Tanaka et al., 2015). Серед учасників досліджень були пацієнти з ішемічним інсультом або ТІА високого ризику та резистентністю до інсуліну, хворі з ішемічним інсультом або ТІА та резистентністю до інсуліну або нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу, а також особи із ЦД 2-го типу та макросудинними ускладненнями. За отриманими даними, на тлі лікування зафіксовано випадки інсульту будь-якого типу, а також смерті з будь-яких причин, серйозних СС-подій та ІМ. Не було жодних повідомлень про СС-смерть, деменцію, внутрішньочерепну та велику кровотечу або функціональні результати.

Метааналіз проведених досліджень підтвердив значуще зниження ризику інсульту будь-якого типу при застосуванні піоглітазону. Автори настанов очікують, що використання цього препарату сприятиме зменшенню частоти інсультів – на 25 випадків на 1 тис. пролікованих.

Супровідні дані

Піоглітазон не є широко застосовуваним препаратом у межах вторинної профілактики інсульту, попри наявні позитивні результати досліджень, адже асоціюється зі значущими побічними ефектами. Так, на тлі лікування піоглітазоном зареєстровано підвищення ризику зростання маси тіла, переломів кісток, серцевої недостатності, раку сечового міхура (Kernan et al., 2016).

Нині бракує даних, щоб стверджувати, чи буде використання піоглітазону в нижчих дозах ефективним і чи спричинятиме менше побічних явищ. Отже, піоглітазон слід застосовувати лише після ретельного оцінювання всіх індивідуальних ризиків.

Висновки

Для зниження довгострокового ризику повторного інсульту або інших важливих клінічних наслідків у пацієнтів після ішемічного інсульту або ТІА робоча група ESO надала такі узагальнені рекомендації щодо доцільності:

1. Проведення лікування для зниження АТ до цільового значення <130/80 мм рт. ст., за винятком підгруп із підвищеним ризиком негативних наслідків.
2. Застосування статинів для досягнення рівня ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).
3. Уникання ПАТТ АСК і клопидогрелем протягом >90 днів.
4. Запобігання використанню ПОАК у пацієнтів з ESUS.
5. Розгляду можливості призначення піоглітазону особам із ЦД або резистентністю до інсуліну після ретельного аналізу потенційних ризиків.

Крім того, усі або більшість членів робочої групи ESO вважають за необхідне:

- застосовувати позаофісний моніторинг АТ;
- призначати комбіновану терапію для контролю АТ;
- розглядати призначення езетимибу або інгібіторів PCSK9, якщо цільових показників вмісту ліпідів не досягнуто;
- розглядати використання ПОАК у низьких дозах на додаток до антиагрегантів у підгрупах пацієнтів із захворюванням коронарних або периферичних артерій;
- досягати рівня HbA_{1c} <53 ммоль/моль (7%) в осіб із ЦД.

Останнім часом досягнуто певних успіхів у межах фармакологічної профілактики первинного та повторного інсульту. Зокрема, отримано позитивні результати щодо застосування нових класів препаратів для антитромботичної та гіполіпемічної терапії, лікування ЦД, контролю рівня ХС й АТ, а також виявлення модифікованих причин рецидиву інсульту, як-от фібриляція передсердь. Отже, є реальна можливість запобігати виникненню повторних епізодів у пацієнтів з інсультом і ТІА в анамнезі за допомогою доступних методів лікування.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
eso-stroke.org

Можливості застосування біорегуляційного підходу у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) у структурі загальної смертності посідають друге місце після ішемічної хвороби серця, призводячи до інвалідизації у 78% випадків (Соколова, 2008). Тому актуально є оптимізація їх лікування, підвищення ефективності, безпеки та переносимості фармакотерапії. Один зі шляхів досягнення цієї мети – застосування біорегуляційної терапії надмалими дозами діючих речовин на додаток до традиційного медикаментозного лікування. Найбільш клінічно дослідженими є комплексні препарати Церебрум композитум Н і Плацента композитум.

Як відомо, захворювання розвиваються за певними патогенетичними біологічними механізмами, а в організмі паралельно з патологічними змінами формуються біологічні захисні процеси, спрямовані проти екзогенних та ендогенних гомотоксинів. Комплексні препарати біорегуляційної дії (стара назва – антигомтоксичні препарати) містять низку активних інгредієнтів, що чинять вплив на різні патогенетичні ланки, сприяючи відновленню процесів саморегуляції, доповнюючи стандартні підходи до лікування та підвищуючи його ефективність. Застосування препаратів біорегуляційної дії допомагає уникнути поліпрагмації, знизити ризик побічних ефектів, зменшити тривалість лікування (Винничук і Засуха 2003; Соколова, 2006). Нині накопичено результати низки науково-клінічних досліджень, що підтверджують ефективність застосування препаратів біорегуляційної дії при неврологічних захворюваннях судинного генезу: ішемічному та геморагічному інсульті, транзиторній ішемічній атаці та інших (Кузнецова і Лукач, 2004; Шамугія і Тимошків, 2013).

Церебрум композитум Н є комплексним препаратом біорегуляційної дії, що чинить вплив на різні ланки центральної нервової системи (ЦНС) і застосовується для базисної терапії порушень функції головного мозку. Він випускається у формі розчину для ін'єкцій. Основними складовими частинами препарату є біокомпоненти з органів здорових тварин (головний мозок ембріона свині, печінка, плацента) та рослинно-мінеральні складові (загалом 26 потенційованих компонентів). Препарат має широкий спектр фармакологічної дії за різних захворювань головного мозку. Зокрема, поєднання стандартних методів із біорегуляційними успішно застосовують як у гострий період, так і під час реабілітації хворих на інсульт. Церебрум композитум Н сприяє збільшенню об'єму мозкового кровотоку, активує нейрометаболізм, зменшує виразність венозної дисциркуляції. Препарат чинить ноотропний, метаболічний, психотропний, антидепресивний, ангіопротективний вплив, має додаткові ефекти: імуномодулювальний, спазмолітичний, венотонізувальний (Винничук і Засуха, 2003; Шамугія і Тимошків, 2013). Плацента композитум має антиспастичну та венотонізувальну дію, нормалізує судинний тонус, що сприяє комплексній корекції порушень периферичного кровопостачання в будь-яких тканинах та органах. Комплекс компонентів, тропних до сполучної тканини, поліпшує трофічні процеси в стінках артеріальних та венозних судин, сприяє підвищенню їхнього тонусу, зниженню проникності, уповільненню прогресування дегенеративних змін (Серебрянская, 2006; Соколова, 2008). Препарат Плацента композитум ефективний за церебрального атеросклерозу, оскільки має вплив на процеси мікроциркуляції (Agasarov, 2013).

Препарати біорегуляційної дії у комплексній терапії інсульту

Ефективність Церебрум композитум Н у пацієнтів літнього віку

Інсульт є вік-залежним захворюванням, понад 70% пацієнтів з інсультом віком >60 років. Терапевтична та реабілітаційна стратегія лікування цього захворювання в літньому віці мають певні особливості, які зумовлені поєднанням кількох хронічних захворювань, наявністю вікових змін і звуженням діапазону формування постінсультних компенсаторних механізмів (Fisher, 2001).

У нейрогеріатрії застосовують препарати з мультимодальною дією, спрямовані на корекцію різних патогенетичних ланок ЦВЗ з урахуванням вікових змін функціонального стану центральної нервової системи. Нові можливості корекції патогенетичних ланок ЦВЗ у літньому віці привносять застосування біорегуляційного підходу (Соколова, 2006). Оскільки Церебрум композитум Н як за складом, так і за механізмами дії принципово відрізняється від традиційних ноотропних препаратів, спектр його показань і можливостей значно ширший. Препарат використовують у клінічній неврологічній, психіатричній, педіатричній практиці.

Було досліджено вплив терапії препаратом Церебрум композитум Н (курс 10 внутрішньом'язових [в/м] ін'єкцій; по 2,2 мл раз на 3 доби) на функціональний стан мозку в пацієнтів похилого віку (n=30; вік 60-73 роки), які перенесли ішемічний інсульт у каротидному басейні. Результати продемонстрували ефективність застосування препарату в сприянні активізації емоційно-мнестичних функцій, гармонізації біоелектричної активності головного мозку, поліпшенні церебральної гемодинаміки; спостерігали позитивний вплив на ліпідний обмін (зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності [ХС ЛПНЩ], підвищення

вмісту ХС ліпопротеїдів високої щільності [ЛПВЩ]) (Кузнецов і Печенюк, 2021). Комплексний аналіз динаміки суб'єктивних та об'єктивних даних, що характеризують функціональний стан нервової системи після перенесеного ішемічного інсульту, під впливом курсу лікування препаратом Церебрум композитум Н засвідчив регрес вогнищевої та неврологічної симптоматики (зменшення за суб'єктивними оцінками ознак втоми, дратівливості, порушень сну, емоційної нестійкості).

У 63% пацієнтів зменшилися показники депресивного стану за геронтологічною шкалою депресії, у 25% – стан депресії нівелювався. Про поліпшення церебральної гемодинаміки свідчило те, що в 23% осіб збільшувалася лінійна систолічна швидкість кровотоку (ЛССК) в екстракраніальних судинах каротидного басейну (на 22,6%; p<0,05); у 38% ЛССК збільшилася у судинах вертебробазиллярного басейну (на 16,2%; p<0,05), у чверті – зменшилися ознаки церебрального ангіоспазму (на 25,6%; p<0,05).

На тлі терапії препаратом виявлено зміну частотного спектра параметрів електроенцефалографії (ЕЕГ): збільшення частоти α -ритму в окремих ділянках мозку (за локалізації ішемічного вогнища у лівій півкулі – у скроневій і потиличній зонах обох півкуль; у правій півкулі – лише у скроневій ділянці ураженої півкулі). Аналіз динаміки потужності основних ритмів ЕЕГ продемонстрував, що після лікування у хворих з лівопівкульною локалізацією вогнища потужність θ -ритму дещо знизилася в центральних ділянках обох півкуль і значуще збільшилася потужність γ -ритму в потиличних зонах обох півкуль (в ураженому – з $16,1 \pm 0,3$ до $17,9 \pm 0,5\%$, p<0,05; в інтактному – з $16,2 \pm 0,3$ до $19,2 \pm 0,2\%$, p<0,05). В обох півкулях у скроневій ділянці достовірно збільшилася потужність δ -ритму, що свідчить про певне підвищення процесів фізіології гальмування. За локалізації ішемічного вогнища у правій півкулі статистично достовірно змінювалася потужність α -ритму в обох півкулях. Оскільки центральним генератором α -ритму є таламус, дослідники припустили, що Церебрум композитум Н сприяє перебудові та активації функціональних зв'язків таламуса з іншими структурами мозку (Coffey and Cummings, 2000).

Підтверджено, що терапія препаратом активує взаємозв'язки між церебральною гемодинамікою та біоелектричною активністю, зумовлюючи підвищення функціональної активності головного мозку.

Церебрум композитум Н чинив вплив на показники ліпідного обміну, сприяючи статистично достовірному зниженню вмісту ХС ЛПНЩ (на 11,2%; p<0,05) і підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ (на 19,6%; p<0,05). Це дуже важливо, вважаючи на роль порушень обміну ліпідів та ліпопротеїдів у розвитку атеросклеротичних уражень судин головного мозку, зокрема атеротромботичного ішемічного інсульту (Fisher, 2001).

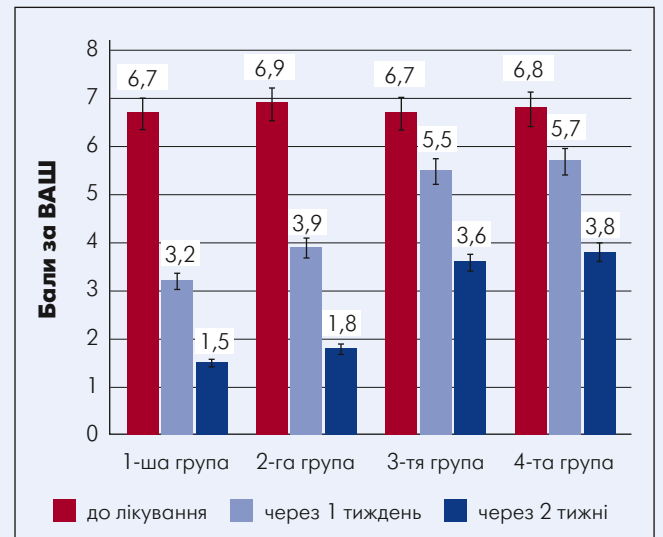
У хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт, у реабілітаційний період гетерогенно змінюється функціональний стан нейрохімічних систем мозку, зокрема знижується вміст нейромедіаторів у крові (Лукач, 2005). Церебрум композитум Н мав вплив на вміст у крові серотоніну, дофаміну та γ -амінонафтоїнової кислоти (ГАМК), сприяючи підвищенню їх рівня у 75% пацієнтів на 18, 15 і 26% відповідно. Отримані дані щодо мультимодальної позитивної дії препарату Церебрум композитум Н, на думку авторів, дають підстави рекомендувати його застосування у системі фармакологічної реабілітації пацієнтів похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт (Кузнецов і Печенюк, 2021).

Комплексна реабілітація після інсульту

Церебрум композитум Н є ефективним при лікуванні енцефалопатій різного генезу (розлад пам'яті, уваги); допомагає активації регенераторних процесів та імунологічної реактивності (Dudchenko, 2005). Препарат Плацента композитум застосовують за початкових ознак церебрального атеросклерозу внаслідок виявленого спазмолітичного ефекту, що сприяє поліпшенню процесу мікрогемодинаміки (Schneider et al., 2005).

Зокрема, В.А. Дробышев і співавт. (2017) вивчали під час контрольованого плацебо дослідження виразність і швидкість усунення цефалгій, параметрів церебральної гемодинаміки та когнітивних показників при застосуванні зазначених препаратів для комплексної реабілітації хворих у ранньому відновлювальному періоді після мозкового інсульту.

Учасників (n=96; 57 жінок і 39 чоловіків; середній вік $62,4 \pm 2,9$ року) зі скаргами на головний біль, порушення концентрації, уваги та пам'яті, емоційну виснаженість, розділили



Примітка. * Критерій достовірності відмінностей від даних у 1 і 2-й групах, p<0,05.

Рисунок 1. Показники виразності цефалгій у ранньому відновлювальному періоді після інсульту на тлі лікування
Адаптовано за В.А. Дробышев і соавт., 2017.

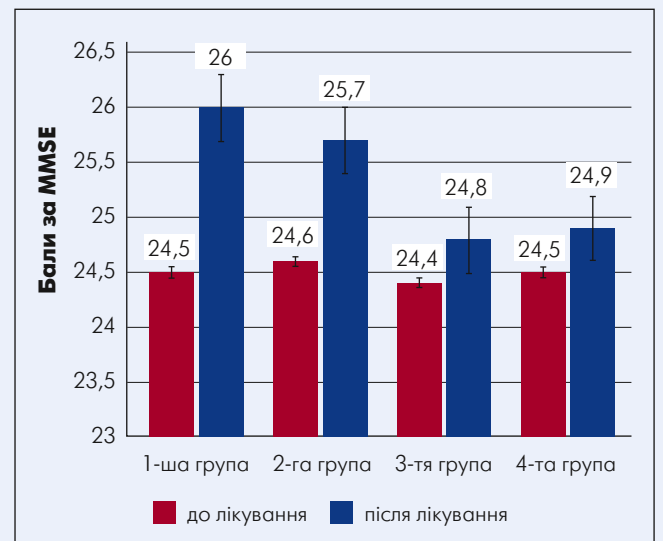


Рисунок 2. Показники когнітивних функцій у ранньому відновлювальному періоді після інсульту на тлі лікування
Адаптовано за В.А. Дробышев і соавт., 2017.

на чотири групи: 1-ша (n=25) отримувала базовий лікувальний комплекс, доповнений препаратом Церебрум композитум Н; 2-га (n=24) – базовий комплекс і препарат Плацента композитум; 3-тя (n=24) – базовий комплекс у комбінації з плацебо; 4-та (n=23) – лише базовий лікувальний комплекс. Під час обстеження визначали рівень когнітивних функцій за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (MMSE), більшого синдрому – за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), а також виконували ультразвукове дуплексне сканування екстракраніальних відділів магістральних артерій голови. У динаміці терапії у пацієнтів 1 і 2-ї груп виявлено швидше та виразніше (у 4,5 і 3,8 рази відповідно) зниження інтенсивності цефалгічного синдрому, ніж у пацієнтів 3 і 4-ї груп (рис. 1).

В учасників 1 і 2-ї груп зафіксовано збільшення показника об'ємної швидкості кровотоку в 1,3 раза; параметри індексу резистентності знизилися в 1,2 і 1,3 рази відповідно, пульсаторного індексу – в 1,3 раза, що значуще відрізнялося від аналогічних значень у пацієнтів 3 і 4-ї груп. Найкращі результати щодо параметрів церебральної гемодинаміки досягнуто за використанням препарату Плацента композитум.

Вивчаючи в динаміці когнітивні показники за шкалою MMSE, встановлено: якщо всі хворі в обстежених групах мали помірний ступінь когнітивного дефіциту, то до завершення лікувального курсу результати свідчили про позитивні зміни у пацієнтів, які доповнювали лікування антигомтоксичними препаратами. Зокрема, у 1 і 2-ї групах зафіксовано збільшення загальної суми балів за шкалою MMSE на 6,1 і 4,5% відповідно, що становило $26,0 \pm 1,2$ і $25,7 \pm 1,3$ бала відповідно та свідчило про поліпшення когнітивних здібностей. Найкращі результати з боку когнітивних впливів мали пацієнти, які приймали препарат Церебрум композитум Н (рис. 2).

Отже, додавання до схеми лікування пацієнтів у ранньому відновлювальному періоді мозкового інсульту комплексних препаратів Церебрум композитум Н і Плацента композитум сприяло швидкому та виразному зниженню інтенсивності цефалгічного синдрому та корекції параметрів церебральної гемодинаміки, мало позитивний вплив на стан когнітивних функцій (Дробышев і соавт., 2017).

Застосування у молодих пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ)

Ішемічний інсульт у молодому віці має серйозні клінічні та психологічні наслідки, як-от порушення когнітивних функцій, що є особливо чутливим для цієї популяції хворих, але не завжди може бути виявлене в гострий період захворювання. Особливого значення набуває терапія в період відновлення, де поряд із традиційно використовуваними антитромбоцитарними, антигіпертензивними препаратами, статинами та препаратами для нормалізації вуглеводного обміну корисним є застосування і спеціальних багатокомпонентних засобів на основі природних речовин, як-от Церебрум композитум Н, які модулюють процеси відновлення клітинного гомеостазу в пошкоджених ділянках.

Церебрум композитум Н добре зарекомендував себе під час реабілітації після ішемічного інсульту (Кузнецов і соавт., 2019). Препарат стимулює і регулює внутрішньоклітинні ферментні системи циклу лимонної кислоти, має метаболічну та антиоксидантну дію (Соколова, 2006).

Його призначають як стаціонарним, так і амбулаторним пацієнтам у період відновлення та реабілітації, повторними курсами (2-3 рази на рік). За тривалого та комплексного лікування пошкоджений мозок отримує необхідний додатковий метаболічний захист для пригнічення апоптозу, оптимізації аутофагії, відновлення мембран і когнітивних функцій.

Також Церебрум композитум Н успішно застосовують у молодих пацієнтів із ЦВЗ. На прикладі клінічного спостереження 37-річного пацієнта з ішемічним інсультом оцінювали когнітивний дефіцит, визначали ефективність терапії на етапі реабілітації, зокрема з використанням багатокомпонентного засобу Церебрум композитум Н. Пацієнт звернувся зі скаргами на труднощі в процесі трудової діяльності через підвищену стомлюваність і зниження здатності пам'ятати всю необхідну інформацію, часті нічні пробудження, розбитість вранці та денну сонливість. У нього діагностували ішемічний інсульт, причиною якого виявився знижений рівень фактора XII. До основної терапії було додано препарат Церебрум композитум Н (в/м ін'єкції по 2,2 мл тричі на тиждень, загальною 10 ін'єкцій). Курс повторили через 6 міс. Через 8 міс. після початку терапії поліпшилася якість сну, зменшилася

відчуття розбитості та денна сонливість, значно поліпшилася працездатність, пацієнт повернувся до трудової діяльності та практично не відчував проявів астенії. Використання тестів на дослідження зорово-просторового гнозису, пам'яті, конструктивного праксису та асоціативного мислення продемонструвало суттєве поліпшення когнітивних функцій (Баранцевич і Эмануэль, 2020).

Зокрема, описано клінічне спостереження пацієнтки молодого віку, у якої внаслідок розриву артеріовенозної мальформації, асоційованої з аневризмою, утворилася внутрішньомозкова гематома, що спричинила тяжкий стан (кома, порушення дихання). Після вдалого хірургічного лікування було проведено комплексну реабілітацію, зокрема із застосуванням ін'єкцій препарату Церебрум композитум Н, який сприяв практично повному відновленню нормального стану здоров'я пацієнтки (Дзенис і соавт., 2017).

Отже, одними з напрямів у дослідженні та лікуванні ЦВЗ, зокрема ішемічного інсульту, в молодому віці можуть бути своєчасне встановлення генезу захворювання та когнітивного дефіциту, а також розширення спектра використання багатокомпонентних препаратів біорегуляційної дії на основі природних речовин.

Корекція порушення мозкового кровотоку

Одним із наслідків естрогендефіцитного стану при менопаузі є збільшення частоти серцево-судинної патології, зумовленої атеросклерозом (ішемічна хвороба серця, порушення мозкового кровотоку, артеріальна гіпертензія [АГ]). За результатами міжнародних досліджень INTERHEART та INTERSTROKE, АГ на тлі гормональних порушень за менопаузи підвищується ризик розвитку інфаркту міокарда та мозкового інсульту (Yusuf et al., 2004; O'Donnell et al., 2015). При цьому гірший прогноз відзначається частіше серед жінок, ніж серед чоловіків (Vakil, 2016).

Клімактеричний синдром є чинником ризику розвитку ЦВЗ, одночасно наявність порушення мозкового кровотоку в минулому погіршує перебіг клімактеричного періоду (ESC, 2015). У жінок у клімактеричному періоді поширеність судинних захворювань головного мозку становить близько 43%. Тяжкий перебіг клімактеричного синдрому призводить

до раннього формування пізніх і тяжких форм ЦВЗ (Pouta, 2014; Lykke, 2019).

Можливість корекції мозкового кровотоку препаратом Церебрум композитум Н вивчали в дослідженні за участю 66 жінок віком 42-59 років із АГ (середня тривалість захворювання 4,8±0,7 року). ЕЕГ-дослідження після застосування препарату Церебрум композитум Н підтвердило статистично достовірно виразне зниження спектральної щільності у вузькосмуговому спектрі, що дає підстави віднести препарат до м'яких антипсихотиків із холінолітичним компонентом та антидепресивними властивостями. Завдяки лікуванню цим препаратом у 50 пацієнток (72,7%) із судинною патологією головного мозку не тільки спостерігалася позитивна клінічна динаміка, а й зменшувалася іритация кори та знижувалася виразність пароксизмальних форм активності, нормалізувалася кіркова ритміка. Препарат чинив м'яку модулювальну дію на моноаміновий обмін, не зумовлюючи виснаження нейромедіаторних систем. Ефективність препарату Церебрум композитум Н підтвердилася також даними реоенцефалографії.

Отримані позитивні результати дають підстави рекомендувати препарат Церебрум композитум Н для корекції порушення мозкового кровотоку в жінок з артеріальною гіпертензією в період менопаузи (Ибрагимов, 2020).

Висновки

Нині накопичено відомості про ефективність застосування препаратів біорегуляційної дії за різних неврологічних захворювань. Передусім це ЦВЗ, які посідають чільне місце в неврологічній практиці та є однією з найчастіших причин смерті пацієнтів, а також тимчасової чи стійкої втрати працездатності. Доповнення стандартних схем лікування пацієнтів із гострими та хронічними порушеннями мозкового кровотоку препаратами Церебрум композитум Н і Плацента композитум як у гострому періоді, так і під час реабілітації, сприятиме підвищенню ефективності терапії та профілактики гострих та хронічних ЦВЗ.

Підготувала **Наталія Купко**



Інформація

Новини МОЗ

Американські фахівці розпочали перше та безпрецедентне для України навчання медиків критичних станів

Перший заступник міністра охорони здоров'я Сергій Дубров відвідав з офіційним візитом Львів. Робоча поїздка розпочалася з відвідування Центру трансплантології лікарні Святого Пантелеймона Першого медичного об'єднання, де саме відбувалася трансплантація печінки.

«Щороку наші лікарі роблять усе більше пересадок органів. Наприклад, у Львові вже самостійно, без допомоги закордонних колег, виконують трансплантацію печінки, серця та легень. Наші фахівці освоїли технологію Liver Assist, яка подовжує життя печінки поза тілом – і це теж досягнення для української медицини. Ми рухаємося вперед і можемо рятувати ще більше життів українців в Україні», – сказав Сергій Дубров.

Крім того, перший заступник міністра взяв участь у безпрецедентних для України навчаннях із підготовки медиків критичних станів. Це навчально-практичний курс провідної американської організації – Товариства лікарів критичних станів (SCCM). Мета навчань – підготовка українських лікарів інтенсивної терапії та невідкладних станів, зокрема військових медиків, до застосування ультразвукової діагностики під час надання допомоги пацієнтам із критичними станами – кровотечами, мінно-вибуховими пораненнями, політравмами тощо. Таке навчання в Україні відбувається вперше. «Це дуже важлива подія для медичної спільноти. Ми готувалися до неї з осені минулого року. Дев'ять провідних фахівців зі США погодилися прилетіти в Україну, щоб навчити 180 наших лікарів. Серед учасників є і військові медики, які прибули на навчання з регіонів активних бойових дій. Отримані знання допоможуть нашим спеціалістам ефективніше рятувати життя на полі бою та в реанімаціях», – пояснив Сергій Дібров.

Найкращі лектори та інструктори Товариства лікарів критичних станів впродовж тижня навчатимуть наших лікарів застосовувати УЗД-системи для швидкої діагностики, знеболення та реанімації. Місія триватиме з 17 до 24 березня, американські колеги проведуть три базові курси та один посиленій. До того ж SCCM надасть Україні 92 портативні апарати УЗД як гуманітарну допомогу.

Організатор курсу – Асоціація анестезіологів України та Перше медоб'єднання Львова. Навчання відбувається за підтримки Міністерства охорони здоров'я України. Фінансову частину в проведенні заходу взяв на себе найбільший благодійник української медицини – американська гуманітарна організація Direct Relief.

Доступні ліки: які медичні препарати можна отримати безоплатно або із частковою оплатою

В Україні продовжує діяти програма «Доступні ліки». Вона працює для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, із хронічними хворобами нижніх дихальних шляхів, цукровим діабетом II типу, цукровим діабетом I типу, нецукровим діабетом, з хворобою Паркінсона, з розладами поведінки і психіки, епілепсією, для імуносупресивної терапії у післяопераційний період з трансплантації. Пацієнти, які потребують амбулаторного лікування, можуть отримати лікарські засоби, що входять до програми, безоплатно або з невеликою доплатою.

Державна програма відшкодування коштів розповсюджується на понад 400 лікарських засобів проти цих хвороб. Актуальний перелік лікарських засобів, що відпускаються за програмою, розміщено на вебсайті Національної служби здоров'я України в розділі «Програма реімбурсації лікарських засобів» (<https://nszu.gov.ua/>) у відкритому доступі.

Щоб почати отримувати такі ліки, пацієнти мають звернутися:

- для лікування серцево-судинних захворювань, бронхіальної астми, цукрового діабету II типу – до свого лікаря, із яким укладено декларацію або до будь-якого іншого сімейного лікаря первинної медичної допомоги;
- для лікування розладів психіки та поведінки – до психіатра;
- епілепсії – до психіатра або невролога;

- план лікування інсуліном прописує лікар-ендокринолог, відповідно, він же випишує перший рецепт на інсуліни, наступні рецепти за призначеним планом уже можуть виписувати сімейні лікарі;
- проти нецукрового діабету схему лікування та перший рецепт теж має виписати ендокринолог, наступні рецепти за призначеним планом також можуть виписувати сімейні лікарі.

Лікар випише електронний рецепт, а повторний уже можна буде отримувати у разі необхідності дистанційно (наприклад, якщо пацієнт має хронічне захворювання і потребує постійного приймання необхідних препаратів) за рішенням сімейного лікаря. Паперовий рецепт на таку групу препаратів під час воєнного стану лікар випишує лише в разі відсутності доступу до електронної системи охорони здоров'я або через проблеми з електроенергією.

Нагадаємо, що навесні всі рецептурні препарати, які пацієнти купують за власні кошти, можна буде отримати за електронним рецептом. При цьому пацієнт зможе самостійно обрати більш зручний для себе формат рецепта (електронний чи паперовий).

Вимога надавати паперову копію електронного направлення суперечить законодавству та звужує права пацієнтів

Електронне направлення надається лікарем до іншого надавача медичної допомоги (приміром, вузького спеціаліста, лабораторії тощо) на підставі оцінки стану здоров'я пацієнта та медичних показань. На сьогодні в електронній системі охорони здоров'я сформовано майже 267 млн електронних направлень. Це один із найпопулярніших цифрових сервісів в українській медицині.

Так, у разі створення направлення пацієнта в електронній формі законодавством передбачено обов'язкове внесення запису про направлення до електронної системи охорони здоров'я (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.02.2020 № 586).

Порядок отримання електронного направлення:

- лікар вносить запис про направлення до ЕСОЗ;
- пацієнту приходить смс із номером направлення;
- за бажанням пацієнта лікар може надати копію запису про направлення у паперовій або електронній формі.

Для отримання послуги за електронним направленням:

- пацієнт повідомляє номер направлення працівникові медзакладу, який відповідає за реєстрацію звернень пацієнтів або надає запис про направлення в паперовій формі;
- працівник закладу перевіряє статус направлення в ЕСОЗ та повідомляє пацієнту про можливість отримати послугу за програмою медичних гарантій;
- далі працівник закладу узгоджує з пацієнтом вибір лікаря, а також дату та час, коли пацієнт може отримати послуги за направленням.

При цьому зауважимо, що для надання послуг за електронним направленням вимагати в пацієнта паперову копію направлення є недоцільним та суперечить чинним вимогам законодавства. Окрім цього, такі дії є обмеженням прав пацієнтів.

Також важливо зазначити, що направлення не є обов'язковим у разі:

- отримання первинної медичної допомоги;
- звернення за отриманням спеціалізованої медичної допомоги в амбулаторних умовах до акушера-гінеколога, психіатра, нарколога, стоматолога, педіатра, фтизіатра;
- консультування та тестування на ВІЛ-інфекцію;
- отримання платних послуг;
- інших випадках, передбачених законодавством.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів зі спонтанними внутрішньомозковими крововиливами

Внутрішньомозковий крововилив (ВМК) визначають як гостру локальну кровотечу з кровоносних судин у паренхіму головного мозку. У США ВМК становлять приблизно 10% усіх випадків інсульту на рік та, зокрема, є серйозною проблемою для охорони здоров'я в усьому світі. Серед інших форм гострого інсульту ВМК пов'язані з мінімальною тенденцією до поліпшення стану або її відсутністю, а також із найвищим рівнем ранньої смертності. Тобто ВМК потребують запровадження нових методів лікування і поліпшення застосування наявних підходів у межах первинної та вторинної профілактики, невідкладної стаціонарної допомоги, реабілітації та відновлення після інсульту. Американська асоціація серця (AHA, 2022) разом з Американською асоціацією з вивчення інсульту (ASA, 2022) розробили оновлені настанови, у яких синтезували наявні дані щодо ВМК у практичні рекомендації як допомогу лікарям для застосування у реальних клінічних умовах. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті S.M. Greenberg et al.; AHA/ASA «2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association». Stroke. 2022 Jul; 53 (7): e282-e361, у якому висвітлено основні положення цього документа.

Внутрішньомозковий крововилив (ВМК) виникає як наслідок певних уражень (часто супутніх) головного мозку судинного генезу. Найпоширенішими церебральними патологіями дрібних судин, які спричиняють більшість первинних ВМК, є артеріосклероз і церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА). Основними чинниками ризику розвитку артеріосклерозу вважають артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД) і вік. Своєю чергою, ключові чинники ризику ЦАА — це вік і генотипи аполіпропротеїну Е, що містять алелі ε2 або ε4 (Boyle et al., 2018). На тлі ВМК уражається навколишня тканина головного мозку — через тиск, зумовлений різким збільшенням об'єму гематоми, і через залучення вторинних фізіологічних і клітинних шляхів, які запускаються утворенням гематоми та продуктів метаболізму крові у її складі. Серед вторинних фізіологічних і клітинних механізмів ушкодження, спричинених ВМК, — набряк мозку, запалення та біохімічна токсичність продуктів крові, як-от гемоглобін, залізо і тромбін (Wilkinson et al., 2018).

У настанові АНА/АНА увагу зосереджено на спонтанних ВМК, що не викликані травмою голови та не пов'язані з видимою структурною причиною, як-от судинна мальформація, мішкоподібна аневризма або новоутворення, схильне до крововиливів. Рекомендації охоплюють повний перебіг первинних ВМК — від організації невідкладної допомоги, початкової діагностики та оцінювання, екстрених медичних і хірургічних втручань до подальшого стаціонарного лікування ускладнень після ВМК, реабілітації, відновлення та вторинної профілактики рецидивних ВМК. У таблиці наведено класи рекомендацій і рівні доказовості.

Організація догоспітальної та первинної допомоги

Потреба в належній організації системи охорони здоров'я для надання оптимальної допомоги при інсульті набуває все більшого значення в усьому світі. Розвиток регіональних систем для забезпечення первинної допомоги при ВМК і швидкого скерування до медзакладів із можливістю нейроанестезіології та нейрохірургії за потреби є пріоритетним. Розроблення та впровадження програм громадської освіти щодо інсульту для різних груп населення, орієнтованих на раннє розпізнавання та визначення потреби

у швидкому зверненні по невідкладну допомогу для пацієнтів з інсультом, зокрема спонтанними ВМК, є важливими для пришвидшення встановлення діагнозу й призначення лікування (клас 1, рівень В-Р) (Jackson et al., 2020; Bray et al., 2018). В осіб із раптовою появою неврологічних симптомів або ознак, пов'язаних із потенційним спонтанним ВМК, під час надання первинної допомоги рекомендовано використовувати інструменти з розпізнавання й визначення тяжкості інсульту для виявлення потенційного інсульту (клас 1, рівень В-Р) (Oostema et al., 2021; Zhelev et al., 2019).

У разі інсульту для надання невідкладної допомоги пацієнтам зі спонтанними ВМК необхідно забезпечити доступ до всіх регіональних систем допомоги, як-от заклади охорони здоров'я, де є можливість отримати первинну діагностику й лікування, а також до установ, у яких виконують нейрореабілітацію та застосовують методи нейрохірургії (клас 1, рівень С-LD) (Ganesh et al., 2016). Особам із передінсультним станом, зокрема зі спонтанним ВМК, необхідно забезпечити швидше встановлення діагнозу й призначення терапії в мобільних блоках для лікування інсульту (за їх наявності), ніж транспортування до найближчого медзакладу, що спеціалізується на лікуванні інсульту (клас 2а, рівень В-Р) (Helwig et al., 2019; Walter et al., 2012). Крім того, доцільним є навчання фахівців, які надають первинну допомогу щодо оцінювання стану пацієнта з потенційними спонтанними ВМК і забезпечення підтримки дихання й кровообігу для виявлення та лікування неврологічних порушень на догоспітальному етапі (клас 2а, рівень С-LD) (Slavin et al., 2018; Stiell et al., 2008).

Діагностика й обстеження пацієнтів із ВМК Гострий перебіг ВМК

Збільшення розмірів гематоми пов'язане з гіршими клінічними наслідками ВМК. Нині відомо про низку нейровізуалізаційних маркерів, які разом із клінічними (як-от час від початку інсульту та застосування антитромботичних засобів) допомагають спрогнозувати ризик збільшення гематоми. Ці маркери охоплюють ознаки, які можна виявити завдяки виконанню безконтрастної комп'ютерної томографії (КТ) як найчастіше використовуваного методу нейровізуалізації при ВМК.

У пацієнтів зі спонтанними ВМК для визначення типу кровотечі й ризику несприятливих наслідків слід провести такі заходи, як:

1. Збір анамнезу.
2. Фізикальне обстеження.
3. Рутинні лабораторні дослідження й тестування під час госпіталізації: загальний аналіз крові, вимірювання протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), часткового тромбoplastиного часу, розрахункової швидкості клубочкової фільтрації; рівнів креатиніну, глюкози, серцевого тропоніну, маркерів запалення.
4. Токсикологічний скринінг.
5. Електрокардіографія (клас 1, рівень С-LD) (He et al., 2020; Zheng et al., 2018).

Пацієнтам із симптомами інсульту для підтвердження діагнозу спонтанного ВМК рекомендовано виконати нейровізуалізацію за допомогою КТ або магнітно-резонансної томографії (МРТ) (клас 1, рівень В-NR) (Kidwell et al., 2004; Romanova et al., 2014). Для хворих зі спонтанними ВМК та/або внутрішньошлунковими крововиливами (ВШК) серійна КТ голови може бути корисною впродовж перших 24 год після появи симптомів для оцінювання збільшення гематоми (клас 2а, рівень В-NR) (Maas et al., 2013). В осіб зі спонтанними ВМК та/або ВШК і з низьким показником за шкалою ком Глазго (GCS) або неврологічними порушеннями серійна КТ голови, ймовірно, знадобиться для визначення збільшення гематоми, розвитку гідроцефалії чи набряку мозку (клас 2а, рівень С-LD) (Ding et al., 2012; Abdel Fattah et al., 2012).

Пацієнтам зі спонтанним ВМК рекомендовано виконати КТ-ангіографію (КТА) упродовж перших кількох годин після початку ВМК для визначення ризику розвитку неврологічних ускладнень (клас 2b, рівень В-NR) (Phan et al., 2019). Також може бути доцільним використання безконтрастної КТ для ідентифікації хворих із ризиком неврологічних розладів (клас 2b, рівень В-NR) (Morotti et al., 2020).

Патогенез ВМК

Як інші форми інсульту, ВМК виникають внаслідок певного комплексу судинних порушень. Важливим є вивчення підходів до ідентифікації маркерів патогенезу як мікро-, так і макросудинних крововиливів.

Рекомендовано виконати невідкладну КТА та розглянути виконання венографії для виключення макросудинних ускладнень або церебрального венозного тромбозу в пацієнтів: віком <70 років із лобарними спонтанними ВМК; віком <45 років зі спонтанними ВМК у глибокій / задній черепній ямці; віком 45-70 років зі спонтанними ВМК у глибокій / задній черепній ямці та без АГ в анамнезі (клас 1, рівень В-NR) (Hilken et al., 2018; van Asch et al., 2015).

Пацієнтам зі спонтанними ВМК і без паренхіматозного крововиливу доцільно виконати катетерну внутрішньоартеріальну цифрову субтракційну ангіографію (ЦСА) для виключення макросудинних уражень (клас 1, рівень В-NR) (Hilken et al., 2016).

Хворим зі спонтанними ВМК і результатами КТА або МР-ангіографії (МРА), які вказують на макросудинні ураження, слід якнайшвидше виконати катетерну внутрішньоартеріальну ЦСА для підтвердження та лікування основних внутрішньочерепних судинних мальформацій (клас 1, рівень С-LD). Катетерна внутрішньоартеріальна ЦСА є розумним вибором для виключення макросудинних ускладнень для пацієнтів: віком <70 років із лобарними спонтанними ВМК;

Клас (сила) рекомендації	Рівень доказовості (якість доказів)
Клас 1 (сильна рекомендація): переваги >>> ризику	Рівень А докази високої якості з ≥1 РКД метааналіз даних високоякісних РКД результати ≥1 РКД, підкріплені даними якісних реєстрових досліджень
Клас 2а (помірна рекомендація): переваги >> ризику	Рівень В-Р (рандомізовані) докази помірної якості з ≥1 РКД метааналіз даних РКД помірної якості
Клас 2а (слабка рекомендація): переваги ≥ ризику	Рівень В-NR (нерандомізовані) докази помірної якості з ≥1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих обсерваційних або реєстрових досліджень метааналіз таких досліджень
Клас 3: переваги відсутні (помірна рекомендація): переваги = ризику	Рівень С-LD (обмежені дані) дані рандомізованих або нерандомізованих обсерваційних чи реєстрових досліджень з обмеженнями у дизайні або під час проведення метааналіз таких досліджень фізіологічні або механістичні дослідження за участю пацієнтів
Клас 3: шкода (сильна рекомендація): ризику > переваги	Рівень С-ЕО (експертна думка) консенсусні експертні висновки на підставі клінічного досвіду

Примітка: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.

Адаптовано за S.M. Greenberg et al.; AHA/ASA. «2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association». Stroke. 2022 Jul. Vol. 53, № 7: e282-e361.

віком <45 років із ВМК у глибокій / задній черепній ямці; віком 45–70 років із ВМК у глибокій / задній черепній ямці без АГ в анамнезі та негативних результатів неінвазивних методів візуалізації (КТА ± венографія та МРТ / МРА) (клас 2a, рівень B-NR) (Olavarría et al., 2014; Wilson et al., 2017). Пацієнтам зі спонтанними ВМК і негативними результатами КТА / венографії доцільно виконати МРТ та МРА, щоб встановити немакросудинну причину ВМК, серед яких:

- ЦАА;
- глибока перфоративна васкулопатія;
- кавернозна мальформація;
- злоякісне новоутворення (клас 2a, рівень B-NR) (Kamel et al., 2013; Lummel et al., 2012).

Для пацієнтів зі спонтанним ВМК, яким під час госпіталізації виконали КТ або МРТ, може бути корисним проведення КТА+венографії або МРА+венографії для виключення макросудинних ускладнень чи церебрального венозного тромбозу (клас 2a, рівень C-LD) (van Asch et al., 2015). Хворим зі спонтанними ВМК, негативним результатом катетерної внутрішньо-артеріальної ЦСА та без чіткого діагнозу мікросудинних чи інших структурних ускладнень може бути доцільним повторна ЦСА через 3–6 місяців після початку ВМК для виявлення раніше прихованого судинного ураження (клас 2b, рівень C-LD) (Hino et al., 1998).

Лікування пацієнтів із ВМК

Інтенсивне зниження артеріального тиску

Більшість пацієнтів із гострими ВМК мають підвищений артеріальний тиск (АТ), асоційований із суттєвим збільшенням розмірів гематоми, розвитком неврологічних ускладнень і летальними наслідками (Rodríguez-Luna et al., 2013; Sakamoto et al., 2013). Методи лікування, які обмежують варіабельність АТ після ВМК від легкого до помірного ступеня тяжкості та забезпечують його плавний і стійкий контроль, очевидно, сприяють обмеженню збільшення розмірів гематоми та забезпечують кращий функціональний результат.

У пацієнтів зі спонтанними ВМК, які потребують різкого зниження АТ, рекомендовано послідовно титрувати дозу препаратів для забезпечення стійкого контролю АТ, з униканням піків і значної варіабельності систолічного АТ (САТ), для поліпшення функціональних наслідків (клас 2a, рівень B-NR) (Moullaali et al., 2019). Будь-який антигіпертензивний препарат зі швидким початком і короткою тривалістю дії, ймовірно, є ефективним для полегшення титрування та стійкого контролю АТ для мінімізації варіабельності САТ, хоча венозні вазодилататори можуть бути шкідливими через венодилатацію та її вплив на гемостаз і внутрішньочерепний тиск (Bath et al., 2019). Для зниження ризику неврологічних ускладнень і поліпшення функціональних результатів у пацієнтів зі спонтанними ВМК, у яких розглядається необхідність невідкладного зниження АТ, може знадобитися початок лікування протягом 2 год після виникнення ВМК для досягнення цільового показника вже за годину (клас 2a, РД C-LD) (Li et al., 2020; Wang et al., 2015).

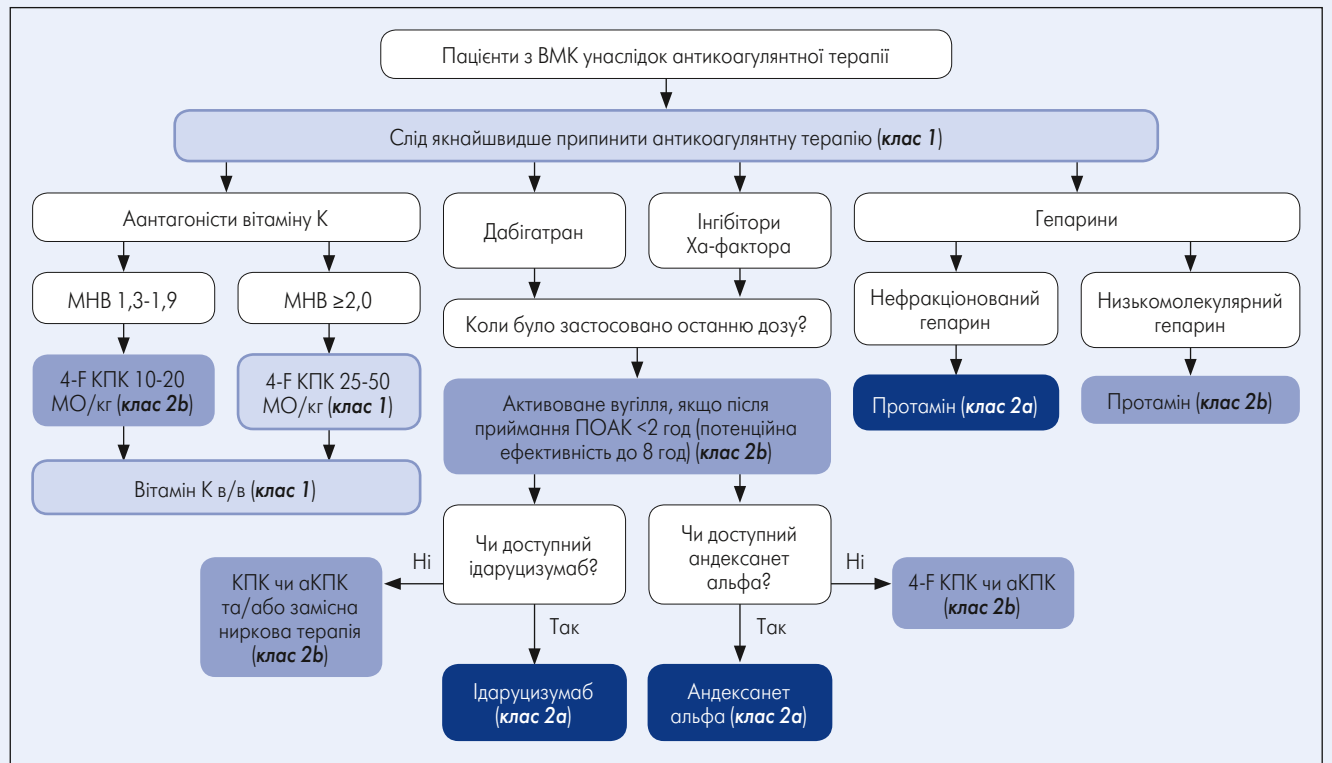
У пацієнтів зі спонтанними ВМК легкого та середнього ступенів тяжкості при САТ 150–220 мм рт. ст. різке його зниження до цільового рівня 140 мм рт. ст. для підтримання в діапазоні 130–150 мм рт. ст. є безпечним і доцільним, щоб поліпшити функціональні результати (клас 2b, рівень B-R) (Gong et al., 2017; Lattanzi et al., 2017). Ефективність і безпека інтенсивного зниження АТ у хворих із тяжким спонтанним ВМК або в тих, хто потребує хірургічної декомпресії, недостатньо підтверджені (клас 2b, рівень C-LD) (Qureshi et al., 2020). В осіб зі спонтанними ВМК легкого й середнього ступенів тяжкості при САТ >150 мм рт. ст. різке його зниження є потенційно небезпечним (клас 3: шкода, рівень B-R) (Arima et al., 2015).

Гемостаз і коагулопатія

ВМК, пов'язані з антикоагулянтною терапією. Лікування антикоагулянтами у разі ВМК асоційоване з високою захворюваністю та смертністю хворих. Зокрема, у пацієнтів із ВМК, які отримують антикоагулянтну терапію, можуть спостерігатися:

- підвищення ризику розширення гематоми;
- швидке погіршення стану;
- негативні клінічні результати.

Тож в осіб зі спонтанними ВМК, пов'язаними із застосуванням антикоагулянтів, лікування слід негайно



Примітки: МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; КПК – концентрат протромбінового комплексу; аКПК – активований КПК; 4-Ф – 4-факторний; в/в – внутрішньовенно; ПОАК – прями оральні антикоагулянти.

Рисунок. Лікування ВМК, пов'язаної з антикоагулянтною терапією

Адаптовано за S.M. Greenberg et al.; AHA/ASA. «2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association». Stroke. 2022 Jul. Vol. 53, № 7: e282-e361.

припинити для поліпшення виживаності (рисунок) (клас 1, рівень C-LD) (Hanger et al., 2013).

У хворих зі спонтанними ВМК, асоційованими з використанням антагоністів вітаміну К (АВК), та МНВ ≥2,0 рекомендовано надати перевагу 4-факторному (4-Ф) концентрату протромбінового комплексу (КПК) порівняно зі свіжозамороженою плазмою для швидкої корекції МНВ та зменшення неврологічних ускладнень (клас 1, рівень B-R) (Steiner et al., 2016).

Пацієнтам зі спонтанними ВМК, пов'язаними з лікуванням АВК, слід виконати внутрішньовенне (в/в) введення вітаміну К безпосередньо після замісної терапії факторами згортання крові, щоб запобігти подальшому підвищенню МНВ і розвитку неврологічних порушень (клас 1, рівень C-LD) (Dentali et al., 2006; Yasaka et al., 2002). У пацієнтів зі спонтанними ВМК, спричиненими АВК, та з МНВ 1,3–1,9 КПК може бути розумним вибором для досягнення швидкої корекції МНВ і зменшення неврологічних ускладнень (клас 2b, рівень C-LD) (Hanger et al., 2013).

Для усунення антикоагулянтного ефекту в пацієнтів зі спонтанними ВМК, пов'язаними із терапією прямим інгібітором фактора Ха, доцільно застосовувати андексанету альфа (клас 2a, рівень B-NR) (Connolly et al., 2019; Demchuk et al., 2021).

У хворих зі спонтанними ВМК, що асоційовані із застосуванням дабігатрану, ідаруцизумаб здатний зменшити його антикоагулянтну дію (клас 2a, рівень B-NR) (Pollack et al., 2017).

ВМК, асоційовані з антиагрегантами. У пацієнтів зі спонтанними ВМК, які отримують лікування ацетилсаліциловою кислотою і потребують невідкладного нейрохірургічного втручання, можна розглянути переливання тромбоцитів для зменшення післяопераційної кровотечі та смертності (клас 2b, рівень C-LD) (Li et al., 2017). Для осіб зі спонтанними ВМК, які застосовують антиагреганти, ефективність застосування десмопресину з/без переливання тромбоцитів для зменшення розширення гематоми невідома (клас 2b, рівень C-LD) (Mengel et al., 2020; Schmidt et al., 2019).

Своєю чергою, для хворих зі спонтанними ВМК, які приймають ацетилсаліцилову кислоту і не потребують невідкладної операції, переливання тромбоцитів є потенційно небезпечним (клас 3: шкода, рівень B-R) (Baharoglu et al., 2016).

Загальна гемостатична терапія. Нині невідомо про ефективність застосування рекомбінантного фактора VIIa для поліпшення функціональних результатів у пацієнтів зі спонтанними ВМК (із/без симптому «плями») (клас 2b, рівень B-R) (Mayer et al., 2008). Крім того, недостатньо встановлено ефективність транексамової кислоти для поліпшення функціональних результатів у хворих зі спонтанними ВМК (із/без симптому «плями» або зі змішаними ознаками) (клас 2b, рівень B-R) (Liu et al., 2021; Meretoja et al., 2020).

Загальна стаціонарна допомога

Стаціонарне лікування. Пацієнтам зі спонтанними ВМК рекомендовано надавати медичну допомогу в спеціалізованому стаціонарному (наприклад, інсультному) відділенні мультидисциплінарною командою для поліпшення клінічних результатів і зниження рівня смертності (клас 1, рівень A) (Langhorne et al., 2013, 2020). Пацієнти зі спонтанними ВМК можуть отримати повний спектр невідкладної допомоги в інсультному центрі (клас 1, рівень B-NR) (Parrу-Jones et al., 2019). Для зменшення смертності хворих зі спонтанними ВМК і клінічною гідроцефалією необхідно перевести до медичного центру, де є можливість надавати нейрохірургічну допомогу (клас 1, рівень B-NR) (Abid et al., 2013).

Для поліпшення результатів і зниження частоти летальних випадків пацієнтам із помірними або тяжкими спонтанними ВМК, ВШК, гідроцефалією або інфратенторіальною локалізацією доцільно надавати допомогу в спеціалізованих неврологічних відділеннях інтенсивної терапії, а не в загальних (клас 2a, рівень B-NR) (Burns et al., 2013; Knopf et al., 2012). Осіб із ВШК або інфратенторіальними / великими супратенторіальними ВМК слід скеровувати до медичних центрів, які мають можливість надавати нейрохірургічну допомогу (клас 2b, рівень B-NR) (Parrу-Jones et al., 2019).

Профілактика та лікування гострих клінічних ускладнень. Для зменшення інвалідизації та смертності у пацієнтів зі спонтанними ВМК рекомендовано використовувати стандартизовані протоколи (клас 1, рівень B-R) (Middleton et al., 2017; Purvis et al., 2019). Щоб знизити рівень інвалідизації та ризик пневмонії, перед початком лікування пероральними засобами таким хворим слід виконати скринінг на дисфагію (клас 1, рівень B-NR) (Feng et al., 2019; Hines et al., 2016).

У пацієнтів зі спонтанними ВМК постійний кардіомоніторинг упродовж перших 24–72 год після госпіталізації є доцільним для виявлення таких клінічних станів, як:

- серцеві аритмії;
- ішемія міокарда (клас 2a, рівень C-LD) (Alkhatib et al., 2019).

Зокрема, для поліпшення клінічних результатів на момент госпіталізації та протягом всього періоду перебування у стаціонарі у таких хворих слід виконати діагностичне лабораторне та рентгенографічне дослідження на наявність інфекції (клас 2a, рівень C-LD) (Lindner et al., 2019; Murthy et al., 2016).

Профілактика й терапія тромбозів. У неамбулаторних пацієнтів зі спонтанними ВМК для профілактики венозної тромбоемболії – тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) з моменту встановлення діагнозу рекомендовано застосовувати

переміжну пневмокомпресію (клас 1, рівень B-R) (Dennis et al., 2013; Yogendrakumar et al., 2020). Також для цієї категорії хворих може бути корисним призначення нефракціонованого (НФГ) або низькомолекулярного гепарину (НМГ) у низьких дозах для зниження ризику ТЕЛА (клас 2a, рівень C-LD) (Pascaroni et al., 2011; Pan et al., 2020). Щоб оптимізувати переваги запобігання тромбозу в неамбулаторних пацієнтів зі спонтанним ВМК через 24–48 год від його початку, ймовірно, із профілактичною метою доцільно застосовувати НФГ або НМГ у низьких дозах (клас 2b, рівень C-LD) (Faust et al., 2017; Ianosi et al., 2019).

У неамбулаторних хворих зі спонтанними ВМК застосування самих лише градуйованих компресійних панчів (завдовжки до коліна або стегна) для профілактики венозної тромбоемболії не є ефективним (клас 3: шкода, рівень B-R) (Dennis et al., 2009; Yogendrakumar et al., 2020).

Для пацієнтів із гострими спонтанними ВМК і проксимальним тромбозом глибоких вен або ТЕЛА можна розглянути відстрочення лікування НФГ або НМГ на 1–2 тижні після виникнення ВМК (клас 2b, рівень C-LD) (Vumes et al., 2012; Matsushima et al., 2016).

Протиепілептична терапія. Пацієнтам зі спонтанними ВМК, порушенням свідомості та підтвердженими методами електрокардіографії епілептичними нападами для зниження частоти летальних випадків слід призначити протинападкові препарати (клас 1, рівень C-LD) (Mehta et al., 2018; Vespa et al., 2003). Для поліпшення функціональних результатів і запобігання пошкодженню головного мозку внаслідок тривалих повторюваних нападів хворим зі спонтанними ВМК та епілептичними нападами рекомендовано протинападкову терапію (клас 1, рівень C-EO). У пацієнтів зі спонтанним ВМК і непояснюваним аномальним психічним статусом або підозрою на наявність нападів доцільно виконати безперервну електроенцефалографію впродовж 24 год для діагностування електрографічних судом та епілептиформних розрядів (клас 2a, рівень C-LD) (Claassen et al., 2007).

Профілактичне застосування протинападкових засобів у пацієнтів зі спонтанними ВМК без ознак епілептичних нападів не є доцільним (клас 3: шкода, рівень B-NR) (Angriman et al., 2019; Spoelhof et al., 2019).

Хірургічні втручання у пацієнтів із ВМК Видалення гематоми

Для пацієнтів із супратенторіальними ВМК об'ємом 20–30 мл за показника 5–12 балів за шкалою GCS малоінвазивна евакуація гематоми за допомогою ендоскопічної або стереотаксичної аспірації з/без використання тромболітиків може бути корисною для зниження рівня смертності порівняно з лише медикаментозним лікуванням (клас 2a, рівень B-R) (Guo et al., 2020; Zhou et al., 2020). Однак для поліпшення функціональних результатів ефективність такої процедури у цій когорті хворих є невизначеною (клас 2b, рівень B-R) (Scaggiante et al., 2018; Sondag et al., 2020).

Для зменшення смертності в осіб зі спонтанними ВМК, великими ВШК та порушенням свідомості рекомендовано надати перевагу зовнішньому вентрикулярному дренажу (ЗВД) порівняно з лише фармакотерапією (клас 1, рівень B-NR) (Lovasik et al., 2016; Negrick et al., 2014). Для пацієнтів із показником за GCS >3 балів і первинною внутрішньошлуночковою гематомою або збільшенням її розмірів через спонтанний супратенторіальний ВМК об'ємом <30 мл малоінвазивна евакуація із ЗВД та застосуванням тромболітиків є дієвішою та безпечнішою, ніж тільки ЗВД для зниження частоти летальних випадків (клас 2a, рівень B-R) (Hanley et al., 2017; Wang et al., 2017). Проте ефективність цих терапевтичних заходів для поліпшення функціональних результатів у згаданій когорті групи хворих є невизначеною (Baker et al., 2018; Khan et al., 2014). У більшості пацієнтів зі спонтанними супратенторіальними ВМК помірного або тяжкого ступеня користь краніотомії для евакуації гематоми для поліпшення функціональних результатів або зменшення смертності до кінця не встановлено (клас 2b, рівень A) (Mendelow et al., 2013; Pantazis et al., 2006). Однак для осіб із супратенторіальними ВМК, стан яких погіршується, така процедура може бути розглянена

як рятувальний захід (клас 2b, рівень C-LD) (Bhaskar et al., 2017).

Для зменшення смертності у хворих із ВМК мозочка, у яких наявні неврологічні ускладнення, компресія стовбура мозку та/або гідроцефалія внаслідок обструкції шлуночків, або ВМК об'ємом ≥ 15 мл, рекомендовано негайне хірургічне видалення гематоми із/без ЗВД, а не лише медикаментозне лікування (клас 1, рівень B-NR) (Kuramatsu et al., 2019; Singh et al., 2020).

Краніектомія

Для пацієнтів із супратенторіальними ВМК, які перебувають у комі, мають великі гематоми зі значним зміщенням середньої лінії або ж підвищений внутрішньочерепний тиск, який не піддається медикаментозному лікуванню, можна розглянути декомпресивну краніектомію з/без евакуації гематоми для зниження рівня смертності (клас 2b, рівень C-LD) (Gildersleeve et al., 2019; Iwuchukwu et al., 2020). Ефективність такої процедури для поліпшення функціональних результатів у цієї категорії хворих є невизначеною (клас 2b, рівень C-LD) (Pedro et al., 2020; Rasras et al., 2018).

Реабілітація, відновлення та ускладнення після ВМК

Реабілітація та одужання є важливими чинниками, що мають вплив як на наслідки ВМК, так і якість життя пацієнтів. За ВМК легкого й помірного ступенів тяжкості необхідна скоординована мультидисциплінарна стаціонарна допомога та подальші методи підтримувальної терапії. Для поліпшення функціональних наслідків, а також зниження частоти захворюваності й смертності у пацієнтів зі спонтанним ВМК рекомендовано багатопрофільну реабілітацію (клас 1, рівень A) (Langhorne et al., 2020). Для осіб зі спонтанними ВМК середнього ступеня тяжкості можна розглянути ранню реабілітацію через 24–48 год після ВМК для поліпшення функціональних результатів та зменшення смертності (клас 2b, рівень B-R) (Anderson et al., 2017; Liu et al., 2014). Тоді як дуже рання та інтенсивна мобілізація (протягом перших 24 год) у пацієнтів зі спонтанними ВМК пов'язана з меншою ймовірністю ефективного одужання (клас 3: шкода, рівень B-R) (Bernhardt et al., 2015, 2020).

Пацієнтам зі спонтанними ВМК і депресією від помірно до тяжкої для зменшення симптомів депресії рекомендовано відповідні доказові методи лікування, включно із психо- та фармакотерапією (клас 1, рівень B-R) (Burton et al., 2015; Kubiszewski et al., 2020). Крім того, в осіб, які перенесли спонтанні ВМК, у післягострому періоді для виявлення випадків постінсультної депресії та тривоги доцільно використовувати спеціальні інструменти скринінгу (клас 1, рівень B-NR) (Meader et al., 2014). Призначення когнітивного скринінгу в пацієнтів зі спонтанними ВМК у післягострому періоді є корисним для виявлення таких можливих ускладнень, як: когнітивні порушення; деменція (клас 1, рівень B-NR) (Lees et al., 2014).

Своєю чергою, для поліпшення когнітивних результатів пацієнтів зі спонтанними ВМК та когнітивними розладами доцільно скерувати для отримання когнітивної терапії (клас 2a, рівень B-NR) (Bahar-Fuchs et al., 2019; Loetscher et al., 2019).

Для пацієнтів зі спонтанними ВМК та наявними раніше чи новими розладами настрою, які потребують призначення фармакотерапії, продовження або початок приймання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну може бути ефективним (клас 2b, рівень C-LD) (Jensen et al., 2019; Birks et al., 2018). В осіб зі спонтанними ВМК та когнітивними порушеннями лікування інгібіторами холінерастери або мемантинном доцільно розглянути для поліпшення когнітивних результатів (клас 2b, рівень C-LD) (McShane et al., 2019).

Профілактика ВМК

Прогнозування ризику ВМК

Для поліпшення прогнозування чи прийняття рішень щодо лікування пацієнтів зі спонтанними ВМК доцільно брати до уваги такі чинники ризику рецидиву ВМК, як:

1. Лобарна локалізація первинного ВМК.
2. Похилий вік.
3. Наявність, кількість і лобарна локалізація мікрокрововиливів на МРТ.
4. Наявність дисемінованого кортикального поверхневого сидерозу на МРТ.

5. Погано контрольована АГ.

6. Належність до азійської або негроїдної раси.

7. Наявність алелів $\epsilon 2$ або $\epsilon 4$ гена аполіпопротеїну E (клас 2a, рівень B-NR) (Leasure et al., 2020; Charidimou et al., 2017).

Контроль АТ

У хворих зі спонтанним ВМК рекомендовано контролювати АТ для запобігання рецидиву кровотечі (клас 1, рівень B-R) (Biffi et al., 2015; Chapman et al., 2004). Зокрема, для запобігання рецидиву кровотечі та можливості запровадження тривалого лікування у цієї категорії пацієнтів доцільно знизити САТ до 130 мм рт. ст. і діастолічний АТ (ДАТ) до 80 мм рт. ст. (клас 2a, рівень B-NR) (Hilkens et al., 2017).

Призначення антитромботичних засобів

Для пацієнтів зі спонтанними ВМК та клінічними станами, що підвищують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень, наприклад із механічним клапаном або кардіостимулятором лівого шлуночка, необхідне раннє відновлення антикоагулянтної терапії для запобігання тромбоемболічним подіям (клас 2a, рівень C-LD) (Cho et al., 2019; Kuramatsu et al., 2018).

У хворих зі спонтанними ВМК, які мають показання для призначення антиагрегантів, можна розглянути поновлення такого лікування для уникнення тромбоемболічних подій з урахуванням співвідношення користі та ризику (клас 2b, рівень B-R) (Ding et al., 2018; RESTART Collaboration, 2019).

Також в осіб із неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) і спонтанними ВМК, ймовірно, слід розглянути відновлення застосування антикоагулянтів для запобігання тромбоемболічним ускладненням і зниження рівня смертності від усіх причин на підставі користі й ризику (клас 2b, рівень B-NR) (Korompoki et al., 2017; Poli et al., 2018).

У пацієнтів із ФП та спонтанними ВМК, для яких було прийняте рішення відновити антикоагулянтну терапію, для оптимізації балансу користі й ризику варто розглянути доцільність її початку через 7–8 тижнів після ВМК на підставі індивідуальних характеристик хворого (клас 2b, рівень C-LD) (Pennlert et al., 2017).

Крім того, для зниження ризику тромбоемболічних подій в осіб із ФП та спонтанними ВМК, яким протипоказано призначення антикоагулянтів, можна розглянути закриття вушка лівого передсердя (клас 2b, рівень C-LD) (Hucker et al., 2020; Schrag et al., 2021).

Застосування інших методів терапії

У пацієнтів зі спонтанними ВМК і встановленими показаннями для призначення статинів переваги та ризику терапії щодо наслідків і рецидиву ВМК порівняно із загальною профілактикою серцево-судинних подій є невизначеними (клас 2b, рівень B-NR) (Ribe et al., 2020; Doerrfuss et al., 2020).

Регулярне тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих зі спонтанними ВМК потенційно небезпечно через підвищену ймовірність розвитку повторних ВМК (клас 3: шкода, рівень B-NR) (Islam et al., 2018; Ungprasert et al., 2016).

Модифікація способу життя та навчання пацієнтів і доглядальників

Пацієнтам зі спонтанними ВМК для зниження АТ рекомендовано змінити спосіб життя (клас 2a, рівень C-LD) (Lawrence et al., 2015). Також таким хворим слід уникати зловживання алкоголем для зниження тяжкості АГ та ризику рецидиву ВМК (клас 2a, рівень C-LD) (Chen et al., 2017; Costa et al., 2018). Для поліпшення функціонального відновлення особам зі спонтанними ВМК може бути доцільною модифікація способу життя, зокрема навчання та консультування під наглядом (клас 2b, рівень C-LD) (Liljehult et al., 2020).

Психосоціальна освіта для осіб, які здійснюють догляд пацієнтів зі спонтанними ВМК, може бути корисною для підвищення активності та якості життя хворих (клас 2a, рівень C-LD) (Minshall et al., 2019).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org

Больовий синдром у пацієнтів із розсіяним склерозом: особливості перебігу, діагностики та лікування

За матеріалами Науково-практичної конференції «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів із неврологічною патологією в умовах воєнного часу» (17-18 березня 2023 року)

Під час роботи Науково-практичної конференції «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів із неврологічною патологією в умовах воєнного часу», яка відбулася 17-18 березня 2023 року в онлайн-форматі, були представлені доповіді, присвячені широкому спектру проблем, зокрема наданню допомоги хворим із різними формами неврологічної патології на засадах доказової медицини. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповіді завідувача кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, д. мед. н., професора Михайла Юрійовича Дельви, у якій він ознайомив аудиторію з особливостями діагностики та лікування больового синдрому в пацієнтів із розсіяним склерозом (РС).

Останнім часом увага світових медичних спільнот прикута до так званих нефункціональних, або німих, симптомів за розладів нервової системи. Біль, втома, тривожно-депресивні розлади, когнітивні зміни, порушення сексуальної функції не є специфічними ознаками неврологічних патологій, але їх наявність значно порушує повсякденну життєдіяльність пацієнтів та обтяжує перебіг основного захворювання.

Больові відчуття виникають у 29-86% пацієнтів із РС (Foley et al., 2013). На момент встановлення діагнозу на біль скаржаться до 20% пацієнтів. За даними дослідження O'Connor et al. (2008) за участю пацієнтів із РС, під час опитування в будь-який момент захворювання про біль повідомляли 57-65% осіб, а впродовж останнього місяця хвороби – 53-79%. Актуальність цієї теми зумовлена високою частотою поширеності болю серед пацієнтів із РС. Протягом останнього місяця хвороби пацієнти із РС фіксували больові відчуття в 4,3 рази частіше, ніж у здоровій популяції (Дельва та ін., 2022). Чинниками ризику виникнення болю при РС можуть бути жіноча стать, тютюнокуріння, ожиріння, депресивні й тривожні розлади, наявність хронічного болю до дебюту РС, прогресуючий тип РС, високі показники за розширеною шкалою оцінювання стану інвалідизації (EDSS), тривалість захворювання, низький освітній рівень та соціальний статус пацієнтів. Больовий синдром може супроводжуватися депресією, втомою, порушеннями сну, вегетативною дисфункцією, порушеннями уваги та концентрації, що викликає зниження працездатності та якості життя. За класичною класифікацією виокремлюють нейропатичний, ноцицептивний та змішаний тип болю. Біль при РС має патогенетичний гетерогенний характер, його поділяють на первинний (безпосередньо пов'язаний із нейропатичним та/або нейродегенеративними процесами), вторинний (опосередковано пов'язаний із РС) і коморбідний (не пов'язаний із РС). Дотепер не проведено рандомізованих клінічних досліджень, присвячених лікуванню больових синдромів у пацієнтів із РС. Цим пояснюється брак оптимальної тактики лікування. Тому понад половина пацієнтів із РС незадоволені анагетичною терапією.

Первинний біль за розсіяного склерозу

Первинний біль при РС має здебільшого нейропатичний характер. Він може бути постійним (як дизестезичний) або пароксизмальним (наприклад, тригемінальна невралгія, феномен Лермітта). До того ж первинний біль може бути ноцицептивним – у вигляді пароксизмальних тонічних спазмів.

Дизестезії

Одним із найпоширеніших больових синдромів є дизестезії. Це неприємні відчуття (періодичні або постійні), що посилюються вночі, під час хвилювання, фізичної активності або втоми. В українській популяції поширеність дизестезій сягає 11,8% (Дельва та ін., 2022). Іноді пацієнтам важко описати цей стан, це призводить до того, що дизестезії не діагностують. Пацієнти можуть характеризувати неприємні відчуття як пекучі, стріляючі, ріжучі, колючі, стискальні, стягувальні, пульсуючі, ниючі, «морозіння», болісне затерпіння, свербіння, лоскотання. У середньому може відзначатися три відчуття одночасно. Так, у 76,3% випадках дизестезії поширюються на дві та більше ділянки тіла; найчастіше залучаються нижні кінцівки, спина, верхні кінцівки, живіт та груди (Дельва та ін., 2022).

Патогенез виникнення цих відчуттів не з'ясовано, але вважається, що в його основі лежить демієлінізація аксонів чутливого спинно-таламо-кортикального шляху. З іншого боку, причиною дизестезій може бути недостатність антиноцицептивних систем, зокрема серотонінергічної та адренергічної систем. Пацієнт може сприймати підпорогові подразники як біль. За даними структурної магнітно-резонансної томографії, не знайдено асоціації з ураженням чутливих шляхів (Svendsen et al., 2011). Найчастішими є ураження стовбура мозку та білої речовини перивентрикулярних відділів (Foley et al., 2016; Plantone et al., 2021).

Інструменти діагностики

Одним із найпоширеніших та доступних інструментів діагностики нейропатичного болю і, зокрема, дизестезій є індивідуальні опитувальники. До практичного застосування Михайло Юрійович порекомендував опитувальник DN4, шкалу оцінювання болю LANSS та опитувальник PainDetect. Опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) містить два блок: перший (сім запитань) заповнює лікар на підставі опитування пацієнта, другий (три запитання) – після клінічного огляду. Перша частина дає

змогу оцінити позитивні сенсорні симптоми, як-от спонтанний біль (відчуття печії, хворобливе відчуття холоду, відчуття «як від ударів струмом»), парестезії та дизестезії (відчуття «повзання мурашок», поколювання, оніміння, свербіж). Другий блок допомагає лікарю виявити алодинію та негативні сенсорні симптоми. Кількість балів >4 свідчить про наявність у пацієнта нейропатичного болю. Лідську шкалу оцінювання нейропатичного болю (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs – LANSS) застосовують для диференціації нейропатичного та ноцицептивного болю. Сума балів >12 підтверджує нейропатичний патогенез больового синдрому. Опитувальник PainDetect поєднує в собі схему розподілу больових розладів у вигляді зображень візуально-аналогової шкали болю (ВАШ) та переліку питань, спрямованих на виявлення ознак нейропатичного болю. За допомогою малюнків можна визначити характер перебігу болю (постійний, нападаподібний, постійний із нападами тощо), що дає змогу найбільш повно зафіксувати всі можливі його параметри і відстежувати картину больового синдрому в динаміці. Згідно з PainDetect оцінювання болю пацієнти можуть проводити самостійно, застосовуючи онлайн-ресурс за посиланням <https://www.paindetect.com.ua>.

Серед предикторів дизестезій можна виокремити тривожні розлади, прогресуючий тип РС та депресивні розлади. Натепер не проведено рандомізованого клінічного дослідження, яке визначило б ефективність фармакологічних засобів для лікування больових синдромів у пацієнтів із РС. Призначаючи медикаментозне лікування, лікар має брати до уваги недостатність антиноцицептивних систем (як імовірний патогенетичний механізм розвитку дизестезій) та наявність депресії (як чинника хронізації больового синдрому). За даними Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), для лікування нейропатичного болю рекомендовано дулоксетин.

На фармринку України дулоксетин представлений під торговельною назвою Дюксет (виробник виробник Nobel, Туреччина). Дюксет – це антидепресант подвійної дії. Механізм дії дулоксетину зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну і посиленням серотонінергічної та норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі. Крім цього, уже з першого тижня приймання Дюксет чинить беззаспокійливий вплив, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів. Отже, призначення препарату Дюксет пацієнтам із больовим синдромом при РС дає змогу комплексно діяти на перебіг захворювання. Серед нефармакологічних втручань у терапії слід зазначити нормалізацію маси тіла, дозовані фізичні навантаження, гігієну сну, усунення тютюнопаління.

Тригемінальна невралгія

Серед больових синдромів, що можуть супроводжувати перебіг РС, є тригемінальна невралгія. Її поширеність в осіб із РС – 1,9-6,3%, що в 20 разів більше, ніж у загальній популяції. Особливості тригемінальної невралгії: уражаються пацієнти віком 40-50 років; частково (18%) білатеральна локалізація; частіше ураження першої гілки трийчастого нерва; у 37% є сенсорний дефіцит. Патогенез цього стану має вторинне походження: внаслідок демієлінізації корінця трийчастого нерва в мосту головного мозку виникає спонтанна деполаризація та напади невралгії.

Синдром Лермітта

Ще однією ознакою нейропатичного болю при РС є феномен Лермітта. Це короточасні, тривалістю 1-2 сек, відчуття «удару електричного струму», вібрації, поколювання або парестезії, викликані згинанням шиї, що поширюються вздовж хребта. Такий біль переважно має помірний характер, тому не завжди сприймається пацієнтами як больові відчуття (до 25% осіб не звертаються по медичну допомогу), зумовлюючи низьку частоту діагностування цього стану. Перебіг феномену Лермітта здебільшого є доброякісним, самостійно зникає і не потребує медикаментозного втручання.

Вторинний біль

Вторинний біль при РС найчастіше проявляється як механічні больові відчуття у нижній частині спини та міофасціальні синдроми. Причиною можуть бути парези, спастичність, порушення балансу та ходи, постуральні порушення, посилення дегенеративних процесів у хребті та суглобах, остеопороз, зменшення еластичності зв'язок і сухожилків. Поширеність больового синдрому в пацієнтів із РС навіть без функціонального дефекту втричі вища, ніж у загальній популяції. Біль у нижній частині спини за своїм походженням є змішаним. Напади гострого болю за механізмом є ноцицептивними, за їх наявності патогенетично обґрунтовано призначити нестероїдні протизапальні препарати.

Препаратом вибору для лікування больового синдрому є етодолак, що представлений на фармринку України лікарськими засобами Етол Форт і Етол SR (виробник Nobel, Туреччина). Дві форми етодолаку мають різну тривалість дії. Анагетична дія після приймання таблетки Етол Форт, що містить 400 мг діючої речовини, настає вже через 30 хв після вживання і рекомендована для лікування епізодів гострого болю. Етол SR має пролонговану дію, для підтримання знеболювального ефекту достатньо приймання 1 таблетки (600 мг діючої речовини) раз на добу. Серед переваг етодолаку – співвідношення ефективності та безпеки, що визначає його як лікарський засіб оптимального вибору серед нестероїдних протизапальних препаратів (Benhamou, 1990).

Підготувала Ольга Загора

Дюксет

Duloxetine

Ефективне лікування депресії та болю!



30-60 мг 1 раз на добу

Етол ФОРТ

Етодолак 400 мг; 14 та 28 таблеток

Для купірування гострого болю!



1 таблетка 400 мг 1-2 рази на добу*

* Мається на увазі витяги з інформації для пацієнта в частині "Показання для застосування": лікування великого депресивного розладу та в частині "Фармакодинаміка": дулоксетин також чинить беззаспокійливу дію. Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Дюксет: 1 капсула містить дулоксетину гідрохлориду еквівалентного дулоксетину 30 мг або 60 мг. Антидепресант, інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, чинить беззаспокійливу дію. Показання. Лікування великого депресивного розладу. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованого тривожного розладу. Рекомендована початкова доза - 30 мг 1 раз на добу. Пацієнтам із недостатнім ефектом лікування дозу потрібно збільшити до 60 мг на добу. Побічні реакції: запаморочення, нудота і т.ін., Р.Л. UA/15671/01/01, UA/15671/01/02. Наказ МОЗ № 2537 від 16.11.2021. Коротка інструкція препарату Етол Форт: 1 таблетка - 400 мг етодолаку, НІТ33. Етодолак має протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікування больового синдрому при остеоартрозі. Побічні реакції: диспепсія, нудота та інші, Р.Л. МОЗ України, UA/3862/01/01 Літратура: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Дюксет. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Етол Форт. Інформація для фахівців медицини та фармацевтів, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04210, Київ, вул. Оболонська Набережна, 20, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

ЗДОРОВ'Я ТОГО ВАРТЕ



Селюфен

Залеплон

МОЖЕ ЗАСТОСОВУВАТИСЯ
ВВЕЧЕРІ Й УНОЧІ ЗА 4 ГОДИНИ
ДО ПРОБУДЖЕННЯ²



ВИПISУЮТЬ
НА ЗВИЧАЙНОМУ
РЕЦЕПТУРНОМУ
БЛАНКУ (Ф-1)



Первинно використовують
під час порушень засинання¹

10 хвилин після приймання –
максимально швидко з усіх сучасних
засобів настання снодійного ефекту²

Відсутність негативного впливу
на психомоторну й когнітивну
симптоматику (можливість
управляти транспортом)²

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-349. 2. Адаптовано з: Бурчинский С. Г. Инсомнии в неврологической практике: возможности и критерии выбора лекарственного средства нового поколения / С. Г. Бурчинский // НЕЙРОNEWS. 2017;2(86).
Склад: діюча речовина: залеплон; 1 капсула містить залеплону – 10 мг. Показання. Тяжка форма порушення сну, що проявляється ускладненням засинання. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Період годування груддю. Тяжка печінкова недостатність. Тяжка дихальна недостатність. Тяжке порушення функції нирок. Синдром нічного апное. Тяжка міастенія. Дитячий вік. Побічні реакції. Сонливість, амнезія, порушення концентрації, порушення функціонування м'язів погіршують здатність керувати транспортними засобами та обслуговувати механічні пристрої. У разі недостатньої тривалості сну збільшується імовірність порушення уваги. Не-

часто (>1/1000, <1/100): анорексія, астенія, зниження тактильної чутливості, погане самопочуття, фотосенсибілізація та інші. «Коротка інструкція для медичного застосування препарату Селюфен. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату». *Курс лікування має бути максимально коротким, наскільки це можливо, максимальна тривалість може становити 2 тижні. Слід повідомити пацієнта про можливість рецидиву безсоння після закінчення лікування. Реєстраційне посвідчення UA/5258/01/01.

Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів сфери охорони здоров'я для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики та публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник: АТ «Адамед Фарма», Польща.
Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща.



Оцінювання ефективності залеплону в двох дозах у викликанні післяобіднього сну в умовах сильних шумових перешкод і його впливу на психомоторні та вестибулярні функції

Під час воєнних операцій часто виникає потреба змінювати графіки роботи й робочі місця. Наприклад, під час війни у Перській затоці багато військових одиниць здійснили швидке трансмеридіанне розгортання й розпочали операції вже через 24 год після прибуття. Деякі військові із цих частин страждали від циркадіанного десинхронізму, що негативно позначилося на їхній продуктивності. Щоб зменшити негативні наслідки, Військово-повітряні сили США схвалили обмежене використання пілотами снодійного короткої дії для полегшення розладів сну та стимулятора для посилення пильності.

Залеплон – піразоломіримідинова сполука, яка селективно зв'язується з комплексом рецептора γ -аміномасляної кислоти типу А. Препарат швидко всмоктується з досяганням пікової концентрації в плазмі приблизно за 1 год і так само швидко виводиться з періодом напівжиття в плазмі близько 1 год. Залеплон призначають перорально, зазвичай у дозуванні 10 мг, хоча в деяких дослідженнях повідомляли про залежність ефектів препарату від дози.

Whitmore et al. установили, що порівняно з плацебо залеплон у дозі 10 мг може підвищувати тривалість повільнохвильового сну й загальну тривалість сну в звичайних умовах. Stone et al. вивчали ефективність залеплону у викликанні сну в здорових добровольців із безсонням, індукованим шумом. Результати підтвердили, що залеплон (10 і 20 мг) знижував затримку до стійкого сну, а в дозі 20 мг також знижував тривалість етапу N1 (переходу від неспання до глибокого сну) та NREM-сну (сну без швидких рухів очей) порівняно з плацебо. Simons et al. оцінювали здатність темазепаму в дозі 20 мг і залеплону в дозі 10 мг покращувати 4,5-годинний сон у другій половині дня й встановили, що залеплон (10 мг) не має значних переваг над плацебо.

Отже, метою цього дослідження було вивчити ефективність залеплону в двох дозах (10 і 20 мг) у покращенні 4-годинного післяобіднього сну в умовах сильних шумових перешкод, оцінити вплив цього препарату на психомоторні й вестибулярні функції та визначити оптимальний режим його дозування для військового персоналу.

Матеріали та методи дослідження

Пацієнти

У дослідженні взяли участь 22 здорові чоловіки (середній вік – 22 роки; від 19 до 33 років). Добровольці не мали порушень сну в анамнезі, не курили й не приймали будь-яких лікарських препаратів за 3 міс до включення. Дослідження було схвалено військовим комітетом з медичної етики, усі пацієнти після докладного пояснення протоколу надали інформовану згоду й отримали грошову винагороду за участь.

Методи оцінювання

Для об'єктивного оцінювання якості сну використовували полісомнограф P&G 9600. Автоматично розраховували такі параметри процесу та структури сну: затримку сну (sleep latency, SL), ефективність сну (sleep efficiency, SE), відсоткову тривалість етапів N1, N2, N3, NREM і REM-сну. Якість сну після пробудження визначали за допомогою суб'єктивної шкали якості сну (SQS) і суб'єктивної шкали глибини сну (SDS). Оцінки за цими шкалами характеризують якість сну від 1 (дуже низька) до 7 балів (дуже висока). Стенфордську шкалу сонливості (SSS) використовували для оцінювання суб'єктивної сонливості після пробудження. Оцінка за шкалою SSS також може становити від 1 до 7 балів.

Тести для оцінювання психомоторної функції містили подвійний тест пильності та відстежування, визначення часу реакції на вибір (CRT) і частоти злиття критичного мерехтіння (CFF). Подвійний тест пильності та відстежування проводили на комп'ютері з визначенням швидкості правильного додавання чотирьох чисел, швидкості

правильного контролювання симульованого стану польоту на літаку й поєднанням цих задач. Тест CRT виконували для оцінювання часу реакції розпізнавання червоного, зеленого чи жовтого кольорів, які показували випадково. Індивідуальну частоту CFF визначали з використанням середнього значення двох висхідних і двох низхідних презентацій. Вестибулярну функцію оцінювали за допомогою відповідного комп'ютеризованого апарату. Протоколи оцінювання вестибулярної функції містили визначення оптокінетичного ністагму (OKN), вестибулярного очного рефлексу (VOR), візуально-вестибулярного очного рефлексу (VVOR) і пригнічення фіксації вестибулярного очного рефлексу (VOR-Fix). Під час тестів VOR і VOR-Fix ністагм викликали шляхом синусоїдальної кутової ротації в горизонтальній площині із частотою 0,05 Гц і піковою швидкістю 60°/с. Під час тесту VVOR ністагм викликали шляхом синусоїдальної кутової ротації в горизонтальній площині із частотою 0,05 Гц і піковою швидкістю 60°/с у поєднанні зі смугами на стіні. У тесті OKN ністагм індукували візуальними стимулами повного синусоїдального обертання із частотою 0,05 Гц і піковою швидкістю 60°/с. Ністагм у відповідь на стимуляцію розраховували на комп'ютері для трьох циклів.

Дизайн і лікування

Для оцінювання здатності снодійного ефекту та впливу на психомоторну функцію рандомізовано з використанням подвійного сліпого дизайну призначали одноразову дозу залеплону (10 чи 20 мг) або плацебо. Призначення розділяв 7-денний період «вимивання». Для збереження подвійного сліпого дизайну всі препарати мали ідентичний вигляд.

Процедура

Добровольці пройшли медичний огляд і отримали інструкцію утримуватися від застосування снодійних або психоактивних засобів (транквілізаторів) протягом тижня до початку дослідження, а також від алкоголю, кофеїновмісних напоїв і безрецептурних препаратів упродовж 12 год кожного етапу дослідження. Крім того, під час дослідження пацієнти мали додержуватися регулярного циклу сну та неспання та утримуватися від інтенсивних занять спортом. На тлі симульованого шумного середовища (150 Гц, приблизно 90 дБ) вісім добровольців приймали 10 або 20 мг залеплону чи плацебо о 14:00. Полісомнографію виконували протягом 4 год після застосування препарату. Після пробудження проводили суб'єктивне оцінювання якості сну й сонливості. Психомоторну функцію оцінили у восьми добровольців. У дні обстеження кожен пацієнт проходив вихідне тестування психомоторної функції об 11:00; подальші тестування здійснювали о 14:00, 15:00, 16:00, 17:00, 19:00 і 20:00, загалом 6 разів після приймання залеплону (10 чи 20 мг) або плацебо о 13:00. Іще шість пацієнтів узяли участь в оцінюванні вестибулярної функції з використанням таких самих дизайну й процедури дослідження.

Аналіз даних

Дані щодо сну оцінили за допомогою однобічного дисперсійного аналізу з використанням програмного пакета SPSS13.0. Експериментальні дані стосовно психомоторної й вестибулярної функції оцінювали шляхом аналізу повторних вимірів із двома чинниками (препарат і час). Різницю вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати дослідження

Процес і структура сну

Результати дослідження наведено в таблиці 1. Між трьома групами спостерігали значні відмінності у показниках SL, SE і REM% ($F(2, 21) = 24,05; 29,94$ і $22,54$ відповідно; $p < 0,01$). Порівняно з групою плацебо SL у групі залеплону (10 мг) значно зменшувалася ($p < 0,05$). У групі залеплону (20 мг) SL також достовірно зменшувалася, а SE і REM% – значно збільшувалися ($p < 0,01$) порівняно з групами плацебо й залеплону (10 мг). Крім того, у групі залеплону (20 мг) частка повільнохвильового сну у фазі N3 значно зменшувалася ($p < 0,01$) порівняно з групою залеплону (10 мг).

Таблиця 1. Вплив залеплону в двох дозах на процес і структуру сну ($x \pm s$; $n=8$)

Показник	Плацебо	Залеплон у дозі 10 мг	Залеплон у дозі 20 мг
Процес сну			
Латентність сну, хв	27,50±10,92	11,19±2,05*	5,75±2,12**
Ефективність сну, %	68,71±6,04	69,63±3,69	87,40±6,22** ^{ΔΔ}
Структура сну			
N1, %	32,58±5,68	29,52±3,77	31,58±5,26
N2, %	45,86±8,98	42,37±6,68	37,95±10,16
N3, %	15,21±7,01	20,96±7,87	12,71±3,97 ^Δ
REM, %	6,35±3,44	7,16±2,76	17,76±4,87** ^{ΔΔ}

Примітки: максимальний час у ліжку становив 270 хв; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ порівняно з групою плацебо; ^Δ $p < 0,05$; ^{ΔΔ} $p < 0,01$ порівняно з групою залеплону в дозі 10 мг.

Таблиця 2. Вплив залеплону в двох дозах на суб'єктивну якість сну й сонливість ($x \pm s$; $n=8$)

Показник	Плацебо	Залеплон у дозі 10 мг	Залеплон у дозі 20 мг
Оцінка SQS, бали	3,75±1,04	5,38±0,92**	6,00±0,76**
Оцінка SDS, бали	3,25±1,04	4,62±1,41*	6,12±0,83** ^Δ
Оцінка SSS, бали	2,38±0,92	2,12±0,64	2,38±0,92

Примітки: показники оцінювали після пробудження; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ порівняно з групою плацебо; ^Δ $p < 0,05$ порівняно з групою залеплону в дозі 10 мг.

Таблиця 3. Вплив залеплону в двох дозах на частоту правильного виконання подвійного тесту ($x \pm s$; $n=8$)

Група	Вихідна оцінка	Час після приймання препарату					
		1 год	2 год	3 год	4 год	6 год	8 год
Плацебо	92,99±3,27	90,78±7,15	91,86±5,06	89,83±6,88	90,55±3,59	90,79±4,34	90,86±5,53
Залеплон у дозі 10 мг	88,54±8,58	88,59±6,53	89,66±4,33	90,09±4,37	93,31±4,92	92,34±5,24	92,76±5,55
Залеплон у дозі 20 мг	87,01±6,31	92,38±3,34	88,82±4,38	91,65±6,82	91,37±4,57	90,48±4,21	91,76±6,21

Примітка. За 100% брали вихідну оцінку в групі плацебо. В усіх випадках різниця з плацебо статистично не значуща ($p > 0,05$).

Початок на попередній стор.

Суб'єктивна оцінка якості сну та сонливості після пробудження

Як наведено в табл. 2, були отримані значні відмінності в оцінках SQS і SDS між трьома групами ($F_{(2, 21)}=13,043$ і $13,233$ відповідно; $p<0,01$). Порівняно з групою плацебо ці показники в групах залеплону (10 і 20 мг) значно покращувалися ($p<0,01$ для SQS і $p<0,05$ для SDS).

Психомоторна функція

Три групи не відрізнялися між собою за швидкістю та точністю виконання подвійного тесту ($F_{(2, 21)}=0,047$ і $0,372$; $p>0,05$, табл. 3). Порівняно з плацебо швидкість реакції на червоне, зелене й жовте світло ($F_{(2, 21)}=0,113$; $0,813$ і $0,675$; $p>0,05$) дещо знижувалася після застосування залеплону (10 або 20 мг), проте статистично значущої різниці між трьома групами не було. Зокрема, порівняно з плацебо частота CFF дещо знижувалася після приймання залеплону (10 або 20 мг), хоча також без статистично значущої різниці ($F_{(2, 21)}=0,327$; $p>0,05$).

Вестибулярна функція

Порівняно з групою плацебо у двох групах залеплону ОКН був значно меншим ($F_{(2, 15)}=10,81$; $p<0,05$, рис.) і відновлювався до норми через 3 год після приймання препарату; аналогічна тенденція спостерігалася для VOR ($F_{(2, 15)}=39,64$; $p<0,05$), тоді як VVOR і VOR-Fix у групах залеплону (10 і 20 мг) в усіх часових точках не змінювалися порівняно з плацебо. Щоразу, коли пацієнти трьох груп дивилися на фіксоване світло, вестибулярний ністагм повністю пригнічувався. Ністагмограма мала вигляд майже прямої лінії, що свідчить про повноту супресії.

Інші побічні ефекти

Порівняно з плацебо й залепном (10 мг) застосування залеплону (20 мг) під час тестування психомоторної та вестибулярної функції викликав сонливість тривалістю до 2 год після приймання. Інших побічних ефектів у разі застосування залеплону (10 або 20 мг) не спостерігали.

Обговорення

Залеплон призначають перорально зазвичай у дозуванні 10 мг, хоча в деяких дослідженнях повідомляли про відсутність значного снодійного ефекту цієї дози. Drake et al. установили, що в пацієнтів із хронічним первинним безсонням залеплон (10 мг) знижував затримку до стійкого сну подібно до тріазоламу (0,25 мг), проте не збільшував загальну тривалість сну порівняно з плацебо. Simons et al. вивчали ефективність залеплону (10 мг) і темазапаму (20 мг) у покращенні 4,5-годинного післяобіднього сну й не виявили статистично значущих переваг залеплону порівняно з плацебо.

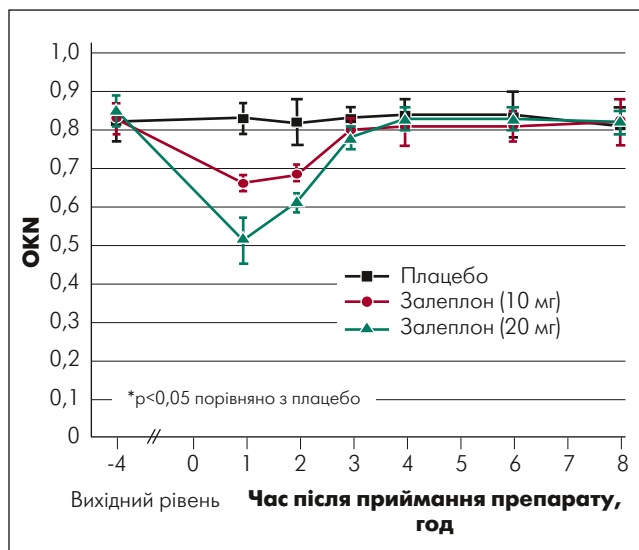


Рисунок. Вплив залеплону на оптикінетичний ністагм (ОКН)

Результати цього дослідження засвідчили, що в умовах шуму залеплон (20 мг) забезпечує значно кращий сон порівняно із залепном (10 мг) і плацебо.

Вплив препаратів на функції центральної нервової системи вивчають за допомогою оцінювання когнітивної функції, CRT, CFF, деяких суб'єктивних психологічних шкал тощо.

Paul et al. порівняли вплив однократної дози залеплону (10 мг), зопіклону (7,5 мг), темазапаму (20 мг) і мелатоніну (6 мг) на психомоторну функцію та визначили час після приймання, необхідний для відновлення до норми. Отримані результати підтвердили, що лише мелатонін не чинив вплив на психомоторну функцію. Інші препарати за збільшенням тривалості ефекту на психомоторну функцію розташувалися так: залеплон (2,25–3,25 год), зопіклон (3,25–5,25 год) і темазепам (4,25–6,25 год).

Whitmore et al. установили, що залеплон (10 мг) у разі застосування для індукції сну в денний час зумовлює сонливість (і асоційовані симптоми) тривалістю до 3 год після приймання й може мати вплив на виконання завдань, особливо складніших, упродовж принаймні 2–3 год після прийому.

Vester et al. оцінювали вплив нічного призначення залеплону (10 чи 20 мг), золпідему (10 чи 20 мг) або плацебо на здатність керувати автомобілем через 3 год після застосування, а також на пам'ять і психомоторну функцію через 6 год після приймання. Результати засвідчили, що залеплон в обох дозах (10 і 20 мг) був безпечним снодійним, оскільки не спричиняв залишкових порушень наступного ранку. Втім, залеплон (40 і 60 мг) асоціювався з більшою кількістю побічних ефектів порівняно з тріазоламом (0,25 мг) і плацебо. Отже, представлені результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, хоча й є деякі відмінності, пов'язані з особливостями досліджуваної популяції та умов експерименту.

Вестибулярна функція є вкрай важливою для орієнтації у просторі й запобігання повітряній хворобі в пілотів і деяких інших військових спеціалістів. У людини вестибулярний оптикінетичний рефлекс регулюється корою головного мозку й стовбуром мозку, супресія VOR-Fix – мозочком, візуально-вестибулярний оптикінетичний рефлекс – вестибулярними ядрами, мозочком і ретикулярною формацією. Різноманітні препарати, зокрема барбітурати, антигістамінні засоби, антиконвульсанти та алкоголь, можуть зумовлювати функціональне збудження чи пригнічення центральної нервової системи та чинити вплив на вестибулярну функцію.

Collins продемонстрував, що d-амфетамін значно підвищує ністагм, зумовлений кутвим прискоренням, і посилює відчуття ротації після 55-годинного неспання. У попередніх дослідженнях Chen et al. оптикінетичний ністагм у групі модафінілу значно посилювався протягом 24-годинного неспання, і цей ефект препарату зберігався впродовж 1–7 год, що може бути пов'язано з його центральною стимулюючою дією та фармакокінетичними властивостями.

У представленому дослідженні ОКН і VOR були нижчими в двох групах залеплону й відновлювалися до норми протягом 3 год після застосування. Ці результати узгоджуються з експериментальними спостереженнями впливу препарату на психомоторну функцію, що може пояснюватися його мінімальними центральними інгібуючими ефектами та дуже коротким періодом напівжиття. Крім того, як свідчать дані літератури, залеплон не чинить негативного впливу на здатність керувати автомобілем.

Отже, завдяки снодійній ефективності та мінімальним центральним побічним ефектам залеплон є ідеальним снодійним для пілотів і деяких інших військових спеціалістів.

Висновки

Сучасні воєнні операції часто потребують фармакологічних методів для збереження пильності й полегшення сну, що дає змогу підтримувати бойову готовність. Під час операцій із дуже обмеженими «вікнами» для сну можуть використовуватися снодійні з коротким періодом напівжиття.

З погляду на високу снодійну ефективність і мінімальний побічний вплив на функції центральної нервової системи залеплон є ідеальним снодійним для пілотів й іншого військового персоналу; для отримання оптимальної індукції сну доза препарату може бути підвищена зі стандартних 10 до 20 мг. Залеплон (20 мг) ефективніше позначався на оцінці SDS порівняно з більш низькою дозою. Суттєвої різниці в суб'єктивній сонливості після пробудження між трьома групами не спостерігали.

Підготував **Олексій Терещенко**

Інформація

Новини МОЗ

Майже 25 000 слухачів зареєструвалися на курс із ведення психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги

Планується, що до кінця 2024 року в Україні 60% фахівців, які працюють у медичних закладах первинної ланки, пройнуть навчання і зможуть надавати допомогу пацієнтам у випадках найбільш поширених психічних розладів, як-от депресія або ж невроз. І, що найважливіше, не лише вчасно діагностувати їх, а й лікувати. А у разі потреби в більш ретельній терапії скеровуватимуть таких пацієнтів до вузьких спеціалістів.

Такі плани і прогнози спираються на масштаб програми підготовки сімейних лікарів Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) та значний попит на онлайн-курс «Ведення поширених психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги із використанням керівництва mhGAP». Завданням цього навчання є спростити доступ пацієнтів до психологічної допомоги у межах Всеукраїнської програми ментального здоров'я, ініційованої першою леді України.

Олена Зеленська зауважує: «Місією програми є максимальна доступність психосоціальної підтримки для кожного громадянина, який її потребує. Тож надзвичайно цінним є те, як активно долучилися до програми саме медики. Адже кожен сімейний лікар, що матиме більше впевненості у власних знаннях у сфері ментального здоров'я – це вчасно врятована психіка його пацієнтів».

Від старту курсу наприкінці грудня 2022 року 24 815 осіб записалися для його проходження. При цьому 19 280 слухачів уже склали тест й отримали сертифікати про проходження онлайн-курсу. Із них 7412 – лікарі первинної ланки медичної допомоги (ПМД) та 1000 – лікарі закладів спеціалізованої медичної допомоги (СМД).

Також серед тих, хто отримав сертифікат: 8821 представник іншого медичних працівників, 467 керівників підрозділів / відділень, 313 керівників і заступників керівників, а також інші слухачі.

За словами міністра охорони здоров'я Віктора Ляшка, у планах є створення такої практики, коли сімейний лікар зможе піклуватись не лише про фізичне здоров'я пацієнта, а й оцінювати його психічний стан та надавати необхідну психологічну підтримку. Тому вже зараз у Програмі медичних гарантій запроваджено новий пакет «Супровід і лікування дорослих і дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги».

Варто додати, що цей пакет можуть підписати заклади ПМД, у яких щонайменше 20% медичних працівників пройшли курси й отримали сертифікат відповідного рівня підготовки. Наразі програму

підготовки лікарів первинної ланки медицини mhGAP вже успішно пройшли 20% сімейних лікарів в Україні, що дало змогу укласти угоди з НСЗУ щодо надання такого виду медичної допомоги більш ніж 55 медичним закладам.

Щодо географії навчання і підготовки медиків за програмою mhGAP, то найбільша кількість заявок на проходження курсу з Дніпропетровщини – 2487, міста Києва – 1906 (+ 1242 з Київської області), Львівщини – 1897, Полтавщини – 1767 та Харківщини – 1681 зареєстрований слухач курсу.

Серед лідерів за кількістю слухачів, які отримали сертифікати: Дніпропетровщина – 2087, Полтавщина – 1540, Львівщина – 1538, Хмельниччина – 1392, місто Київ – 1284 (+ 936 із Київської області) та Харківщина – 1251 слухач.

Нагадаємо, онлайн-курс «Ведення поширених психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги з використанням керівництва mhGAP», який запустили для навчання медичних працівників Міністерство охорони здоров'я разом із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), доступний на платформі Академії НСЗУ.

Розроблення відбувалося у межах ініціативи першої леді Олени Зеленської зі створення Всеукраїнської програми ментального здоров'я та за фінансової підтримки Бюро USAID із питань гуманітарної допомоги та за підтримки Швейцарської Конфедерації.

Також ВООЗ у співпраці з партнерами продовжує організацію очних тренінгів для фахівців ПМД за програмою mhGAP.

Нагадаємо, Віктор Ляшко на засіданні Міжвідомчої координаційної ради Всеукраїнської програми ментального здоров'я представив пріоритетний проект Міністерства, який має назву «Психічне здоров'я на первинному рівні медичної допомоги».

Довідка: mhGAP – це флагманська програма, що розроблена та впроваджується в Україні ВООЗ за підтримки Міністерства охорони здоров'я України та Національної служби здоров'я України (НСЗУ). Вона спрямована на залучення неспеціалізованих із психічного здоров'я кадрів (наприклад, сімейних лікарів) до надання допомоги людям із психічними розладами – для підвищення доступу пацієнтів до послуг з охорони психічного здоров'я.

Програма mhGAP впроваджується в Україні за підтримки ВООЗ із 2019 року. Курс розрахований на сімейних лікарів, педіатрів, терапевтів, фельдшерів, медичних сестер / братів.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Лікування пацієнтів із біполярним афективним розладом: оновлений тайванський консенсус

Закінчення. Початок на стор. 16

Підтримувальна терапія

Для запобігання повторним епізодам манії та депресії застосовують підтримувальне (або профілактичне) лікування. Період його продовження визначається як перші 6 місяців після гострого епізоду, тоді як підтримувальна фаза триває від 6 до 12 місяців після того, як гострий епізод переходить у ремісію. Міжнародний консенсус щодо показань до підтримувальної терапії ще не розроблено. Для БАР характерний хронічний перебіг і часті рецидиви. До того ж БАР може бути асоційований зі зменшенням об'єму сірої та білої речовини мозку й загостренням когнітивних порушень. Часті рецидиви також можуть призводити до скорочення часових проміжків і погіршення функціонального відновлення між епізодами, до зниження фармакологічних і психотерапевтичних ефектів (McIntyre et al., 2020a). Тому в деяких настановах зазначено, що майже всім пацієнтам із БАР слід отримувати підтримувальне лікування (Malhi et al., 2020; Sakurai et al., 2020; Yatham et al., 2018). Успішна тривала підтримувальна терапія допомагає запобігати повторним епізодам манії / депресії, полегшує залишкові й субсиндромальні симптоми, відновлює функціонування та якість життя. Поточний консенсус, оснований на настанові WFSBP і рекомендаціях нідерландських фахівців, передбачає, що підтримувальну терапію слід проводити з урахуванням трьох чинників: кількості епізодів, тяжкості симптомів і сімейної історії БАР (табл. 4) (Grunze et al., 2013).

Підтримувальна монотерапія

Літій асоційований із більшою кількістю побічних ефектів і вдвічі вищим ризиком припинення лікування, ніж вальпроат або ламотриджин; однак цим трьом стабілізаторам настрою надано *КР-Т 1*. Більшість досліджень карбамазепіну мали методологічні проблеми, як-от брак групи плацебо, недостатній розмір вибірки, замала тривалість періоду спостереження, дизайн дослідження без засліплення, результатом чого є *РД С1* (Grunze et al., 2021; Grunze et al., 2013). Однак в оновленому варіанті консенсусу *КР-Т* карбамазепіну підвищено до 2 завдяки відносно незначній побічній дії препарату щодо збільшення маси тіла. Шкірні прояви алергії можуть не викликати занепокоєння під час підтримувальної терапії, хоча ймовірна взаємодія ліків (Grunze et al., 2021). Продемонстровано, що цільовий діапазон вмісту літію в сироватці за підтримувальної терапії має становити 0,6–0,8 ммоль/л (або мекв/л) на відміну від цільового діапазону 0,6–1,2 ммоль/л, зазначеного в попередньому варіанті консенсусу. Концентрація літію >0,8 ммоль/л може збільшити ризик порушення функції нирок (Goodwin et al., 2016; Hsu et al., 2021; Nolen та Weisler, 2013). Водночас рівень літію <0,6 ммоль/л може бути пов'язаний із підвищеним ризиком рецидиву (Nolen and Weisler, 2013).

Трьом пероральним антипсихотикам (арипіпразол, кветіапін і оланзапін) і двом ААПЗ у формі ін'єкцій тривалої дії (LAI) (арипіпразол і рисперидон) присвоєно *РД А*. Однак застосування пероральних форм кветіапіну та арипіпразолу не схвалено МОНВ для підтримувальної монотерапії. Зважаючи на широке їх використання та прийнятну безпеку, кветіапіну та арипіпразолу для перорального застосування надали *КР-Т 1*. Оланзапін та рисперидон для перорального застосування належать до *КР-Т 2* через побічні ефекти (збільшення маси тіла, підвищення рівня пролактину, низька ефективність для профілактики депресивних епізодів). Попри те, що арипіпразол у формі LAI може загалом запобігти рецидивам маніакальних епізодів, завдяки перевагам (належний комплаєнс, прийнятна безпека щодо зміни маси тіла, схвалення МОНВ) цій формі препарату надано *КР-Т 1* і *РД А*. За даними відкритого дослідження з дворічним періодом спостереження за участю пацієнтів, які відповіли на монотерапію луразидоном у гострій фазі симптомів депресії, монотерапія цим препаратом сприяла зниженню частоти рецидивів порівняно зі стандартним підтримувальним лікуванням (Pikalov et al., 2017). З урахуванням його підтвердженої антидепресивної ефективності за гострих епізодів БД та мінімального впливу на метаболічні параметри й масу тіла (середня зміна ваги +0,8 кг) луразидону надано поліпшений *КР-Т 2* при *РД С1* (Higuchi et al., 2021; Pikalov et al., 2017).

Підтримувальна комбінована, додаткова терапія або аугментація

Комбінації «літій + вальпроат», яку зазвичай використовують у клінічній практиці, надано *РД В* і *КР-Т 1*. Дані РКД підтвердили, що поєднання «літій + ламотриджин» забезпечує довший час до настання рецидиву, ніж літій + плацебо, якій надано *РД В* і *КР-Т 2* (van der Loos et al., 2011). Комбінація «арипіпразол + літій / вальпроат» краще сприяла подовженню часу до будь-якого рецидиву порушення настрою, ніж поєднання літію / вальпроату з плацебо (Marcus et al., 2011; Woo et al., 2011). Окрім того,

у подвійному сліпому РКД було представлено додаткові незначні (відношення ризиків [BP] 0,55; $p=0,058$) профілактичні ефекти комбінації «арипіпразол + ламотриджин» (*КР-Т 1*, *РД А*) щодо рецидивів маніакальних / змішаних епізодів порівняно з монотерапією ламотриджином (Carlson et al., 2012).

Щодо запобігання депресивним і маніакальним епізодам поєднання «кветіапін + літій / вальпроат» має вищу ефективність, ніж літій або вальпроат окремо; однак її застосування, судячи з усього, призводить до збільшення ваги та розвитку метаболічного синдрому. Тож цій комбінації надано *КР-Т 1* і *РД А* (Suppes et al., 2009; Vieta et al., 2008b).

Попри те, що рисперидон у формі LAI може спричинити збільшення ваги та підвищення рівня пролактину, РКД за участю пацієнтів із БАР зі швидкою циклічністю підтвердило, що застосування комбінації «рисперидон LAI + літій / вальпроат» сприяє подовженню часу до рецидиву будь-якого епізоду порушення настрою порівняно з ін'єкціями плацебо в поєднанні з літієм / вальпроатом (Fagiolini et al., 2010; Macfadden et al., 2009). З урахуванням схвалення МОНВ застосування рисперидону у формі LAI для пацієнтів із БАР зі швидкою циклічністю, *КР-Т* для нього було підвищено до 1.

Комбінація «оланзапін + літій / вальпроат» перевершувала «плацебо + літій / вальпроат» щодо запобігання рецидивам, проте спричиняла значніше збільшення маси тіла (*КР-Т 2*, *РД В*) (Tohen et al., 2004). Для пацієнтів, які відповіли у фазі гострої БД на лікування комбінацією «оланзапін + флуоксетин», її застосування як засобу підтримувальної терапії сприяло додатковій стабілізації як депресивних, так і маніакальних симптомів порівняно з монотерапією ламотриджином (*КР-Т 3*, *РД В*) (Brown et al., 2009). Поєднання зипразидону або перорального рисперидону з літієм / вальпроатом продемонструвало ефективність щодо рецидиву зміни настрою чи проявів манії, але не щодо депресивних епізодів (*КР-Т 2*, *РД В*) (Bowden et al., 2010; Valdes et al., 2019; Yatham et al., 2016).

За даними РКД, комбінація «луразидон + літій / вальпроат» сприяла певному подовженню часу до рецидиву будь-якого епізоду порушеного настрою (BP 0,71; $p=0,078$) порівняно з поєднанням плацебо з літієм / вальпроатом. Подальший аналіз засвідчив, що додавання луразидону сприяє значущому зниженню ризику рецидиву будь-якого епізоду порушеного настрою у пацієнтів із наявним епізодом депресії (BP 0,57; $p=0,039$), а також в осіб із будь-яким наявним епізодом порушеного настрою, за винятком пацієнтів зі швидкою циклічністю (BP 0,69; $p=0,046$) (Calabrese et al., 2017). Інше дворічне відкрите дослідження з подовженим періодом спостереження продемонструвало, що за додаткового приймання луразидону ймовірність рецидиву була подібною до тієї, яку спостерігали в інших РКД при додатковому застосуванні ААПЗ (*КР-Т 2*, *РД В*) (Pikalov et al., 2017).

За результатами звітів про випадки, відкритих рандомізованих досліджень і реєстрових досліджень, додавання клозапіну до поточного лікування може полегшити симптоми, запобігти повторній госпіталізації та будь-якому рецидиву порушень настрою у пацієнтів із резистентним до лікування БАР або з неповною відповіддю на терапію (Hummel et al., 2002; Nielsen et al., 2012). Додавання клозапіну до схеми лікування може сприяти зменшенню загального використання ліків, проте ризик метаболічного синдрому, збільшення ваги та несприятливі ефекти з боку системи кровотворення викликають занепокоєння (*КР-Т 3*, *РД С1*) (Suppes et al., 1999).

Нині дані РКД для підтвердження профілактичних ефектів додаткового застосування топірамаму бракує; проте результати деяких натуралістичних досліджень (що передбачають ретельне спостереження протягом тривалого часу за реальних умов) підтвердили додатковий стабілізуючий ефект топірамаму на симптоми обох полярностей під час підтримувальної терапії (Marcotte, 1998; Vieta et al., 2002). Топірамама має прийнятні побічні ефекти та низку потенційних переваг, як-от зниження збільшення ваги та редукція коморбідних обесивних симптомів (*КР-Т 3*, *РД Д*) (Roy Chengappa et al., 2006; Sahaian et al., 2014).

Допоміжне застосування габапентину або окскарбазепіну дає суперечливі результати, доказів за або проти їх використання недостатньо. За даними невеликого контрольованого плацебо дослідження, додаткове приймання габапентину може зменшувати клінічну тяжкість захворювання, але не дає статистично значущих переваг щодо запобігання рецидивам будь-яких епізодів (Vieta et al., 2006). У невеликому РКД ефекти комбінацій «літій + окскарбазепін» і «літій + плацебо» як підтримувальної терапії не мали впливу на частоту рецидивів порушень настрою, але поєднання літію з окскарбазепіном, як правило, сприяло запобігання депресивним епізодам (Vieta et al., 2008a). Накопичення доказів натуралістичних досліджень, звітів про клінічні випадки та ретроспективних оглядів підтвердило, що допоміжна ЕСТ може зменшити кількість майбутніх епізодів порушення настрою або днів госпіталізації (*РД С1*) (Loo et al., 2011; Madero et al., 2022; Petrides et al., 2011; Santos Pina et al., 2016). Однак відрізнити продовжену ЕСТ від підтримувальної

за наявними даними літератури складно. Дослідники зазначають, що застосування ЕСТ у стабільних та евтимічних пацієнтів може бути недоцільним (Grunze et al., 2013). Зважаючи на доцільність застосування, ризики, пов'язані з анестезією, та когнітивні побічні ефекти, експерти знизили *КР-Т* для ЕСТ до 4.

На їхню думку, підтримувальну ЕСТ слід призначати лише пацієнтам із поганою реакцією на інші методи лікування або їх непереносимістю. Протоколи та частоти ЕСТ, використовувани в розглянутих дослідженнях, різнилися.

Рекомендована тривалість підтримувального або профілактичного лікування

Міжнародного консенсусу щодо відповідної тривалості підтримувального або профілактичного лікування пацієнтів із БАР не досягнуто. Як правило, рецидиви трапляються приблизно через 16–18 міс., але тривалість більшості досліджень підтримувального / профілактичного лікування становила лише 6–12 міс. (Swann, 2005). Автори зауважують, що для визначення моменту припинення лікування необхідні дослідження протягом 2–3 років (Goodwin, 2007). Період підтримувального лікування переважно визначається на підставі індивідуальних міркувань, як-от переваги пацієнта, питання безпеки та конкретні обставини (наприклад, вагітність). Для забезпечення комплаєнсу пацієнта психонавчання та психологічні втручання є ключовими задля збереження його функціонування та запобігання наслідкам БАР.

Роль антидепресантів у фазі підтримувальної терапії

Приблизно у половині пацієнтів із БАР у фазі підтримувальної терапії наявні залишкові симптоми депресії, лікування антидепресантами в цей період може мати сумнівну ефективність щодо продовження періоду ремісії депресії.

Трициклічні антидепресанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну можуть збільшити ризик «перемикання на манію», проте повідомлення про такий ризик мають суперечливий характер (Ghaemi et al., 2008; Post et al., 2006; Arvilommi et al., 2010; Grunze et al., 2018). Зокрема, поєднання антидепресанту зі стабілізатором настрою може запобігти потенційній небезпеці «перемикання на манію» краще, ніж використання лише антидепресанту (Ghaemi et al., 2008; Sachs і Thase, 2000). В обсерваційних дослідженнях і звітах про клінічні випадки зазначено, що в пацієнтів із гострою БД приймання антидепресантів індукує *de novo* змішані стани або призводить до загострення наявних змішаних симптомів (Dilsaver and Swann, 1995; El-Mallakh et al., 2008; Grunze et al., 2018).

Використання типових антипсихотичних засобів за фази підтримувальної терапії

Терапія атипичними антипсихотиками може бути ефективною при лікуванні гострих ознак манії, але при цьому є високим ризик екстрапірамідних побічних реакцій, пізньої дискінезії та злоякісного антипсихотичного синдрому (Carbon et al., 2017; Gao et al., 2008; Tural та Onder, 2010). Ці побічні ефекти можуть призводити до недотримання режиму лікування за підтримувальної фази. Зокрема, тривале застосування типових антипсихотичних засобів може призводити до нейротоксичності та спричинити втрату об'єму сірої речовини у пацієнтів із шизофренією (Chen and Nasrallah, 2019). Після ремісії маніакального епізоду безперервне допоміжне застосування перфеназину не запобігає ефективно рецидивам манії, але підвищує ризики припинення / відмови від лікування й рецидиву депресії, а також частоту нестерпних побічних реакцій (Zarate and Tohen, 2004). Також суперечливою була профілактична дія флупентиксолу деканоату і могла призводити до значного збільшення частоти й тривалості депресивних епізодів (Grunze et al., 2013).

Роль антипсихотичних засобів у формі LAI за фази підтримувальної терапії

Антипсихотики у формі LAI, як-от рисперидон та арипіпразол, схвалені МОЗ Тайваню для підтримувальної терапії. Погана прихильність / недотримання схеми приймання ліків є поширеними явищами при БАР; це тісно пов'язано з підвищеним ризиком рецидиву, суїцидальності та порушенням функціонування (Chakrabarti, 2016; Jawad et al., 2018; Karadağ et al., 2019). Використання антипсихотиків у формі LAI забезпечує постійну концентрацію ліків і поліпшує комплаєнс (Pasciarotti et al., 2019). Так, 94% експертів погодилися, що антипсихотики у формі LAI слід додати до списку альтернатив монотерапії за підтримувальної фази.

Змішані епізоди у пацієнтів із БАР: гостра фаза та підтримувальна терапія

Нині бракує загальноприйнятого визначення в літературі змішаних станів при БАР (наприклад, дисфорична манія),

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

що перешкоджає збору доказів щодо різних відповідей на терапію. Лікування за наявності змішаних ознак може не збігатися з терапією пацієнтів із «чистою манією» та «чистою депресією». Тільки незначна кількість досліджень із неспланованим ретроспективним аналізом даних РКД або натуралістичних випробувань надали докази ефективності фармакологічного втручання у пацієнтів зі змішаними ознаками (Grunze et al., 2018).

Автори тайванського консенсусу зазначають, що використовували концепцію DSM-5 для змішаних ознак. Так, у цих дослідженнях керувалися визначенням у DSM-5 (наявність епізодів «чистого» порушення настрою з ≥ 3 протилежними полюсними симптомами, оціненими за шкалами) (McIntyre et al., 2019; Tohen et al., 2014b) або відповідними критеріями DSM-IV для змішаного епізоду (Baker et al., 2003; Houston et al., 2009; Sachs et al., 2006).

У деяких із цих досліджень неможливо було відрізнити результат втручання від ефекту плацебо. Подібні обмеження та невизначеність свідчать про те, що необхідно виконати додаткові комплексні дослідження лікування пацієнтів із БАП зі змішаними симптомами. Зокрема, у поточних рекомендаціях щодо невідкладної та підтримувальної терапії таких пацієнтів через брак доказів немає інформації про КР-Т і РД. На думку авторів, відповідні рекомендації слід розглядати з обережністю та переглядати в міру накопичення нових доказів.

Епізоди гострих проявів манії зі змішаними ознаками

За таких епізодів експерти пропонують розглядати лише застосування арипіпразолу (Sachs et al., 2006), карипразину (McIntyre et al., 2019) і вальпроату (Swann et al., 1997) у монотерапії, а також комбінацій «оланзапін + (літій / вальпроат)» (Houston et al., 2009; Tohen et al., 2014b) і «кветіапін + (літій / вальпроат)» (Suppes et al., 2013) щодо їх ефективності та переносимості. Наприклад, завдяки своїй ефективності арипіпразол, оланзапін (у поєднанні з літієм / вальпроатом) і кветіапін (у поєднанні з літієм / вальпроатом) можуть полегшувати симптоми манії та депресії; однак окремо вальпроат може зменшувати лише ознаки манії, оскільки даних його ефективності за депресивних станів поки бракує (Swann et al., 1997).

Карипразин може зменшувати симптоми манії, але лише значно пом'якшити ознаки депресії у пацієнтів із початковим показником за шкалою Монтгомері-Асберг для оцінювання депресії (MADRS) ≥ 10 балів (McIntyre et al., 2019).

Оланзапін (у поєднанні з літієм / вальпроатом) також може зменшувати симптоми депресії середнього та важкого ступенів (тобто ≥ 20 балів за 21-бальною шкалою Гамільтона для оцінювання депресії [HDRS]) (Baker et al., 2003, 2004).

Епізоди гострих проявів депресії зі змішаними ознаками

Докази, пов'язані з фармакологічними втручаннями за епізодів депресії зі змішаними ознаками набагато обмеженіші, ніж для манії зі змішаними ознаками. Довгий час БД зі змішаними ознаками приділялося менше уваги, ніж манії зі змішаними ознаками. Зокрема, немає визначень гострих епізодів депресії зі змішаними ознаками, що відповідають критеріям DSM-IV.

Триває дискусія щодо того, чи може визначення БД зі змішаними ознаками в DSM-5 повністю охопити відповідну популяцію з урахуванням все ще низької поширеності змішаних ознак, визначених у цій редакції посібника (Shim et al., 2019). Кілька досліджень засвідчили, що наявність трьох або менше симптомів манії («менш жорстких») є достатньою для визначення такої популяції (McIntyre et al., 2015; Miller et al., 2016; McIntyre et al., 2020b). За таким принципом у двох дослідженнях наявність змішаних ознак було визначено як показник ≥ 4 балів за оцінювальною шкалою маній Янга (YMRS) на початковому рівні (McIntyre et al., 2015; McIntyre et al., 2020b).

Експерти запропонували розглянути застосування карипразину (McIntyre et al., 2020b), луразидону (McIntyre et al., 2015), оланзапін (Tohen et al., 2014a) та додатково зипразидону (Patkar et al., 2012) для лікування пацієнтів із гострими проявами депресії зі змішаними ознаками. Щодо ефективності, то карипразин, луразидон і додатково зипразидон можуть полегшити симптоми депресії, але не манії.

Оланзапін може зменшити ознаки депресії та манії. Розбіжність між антиманіакальною ефективністю карипразину та зипразидону за змішаних епізодів і рекомендаціями щодо їх застосування для лікування гострих епізодів манії може бути наслідком низької базової тяжкості симптомів манії за епізодів зі змішаними ознаками у зазначених дослідженнях (так званий «ефект нижньої межі» [floor effect]) (Yatham et al., 2021).

Підтримувальна терапія після гострих епізодів змішаного характеру

Досліджень підтримувальної терапії після гострих епізодів змішаного характеру, визначених критеріями DSM-5, не проводили. Тож рекомендації експертів базуються на результатах досліджень змішаних епізодів, визначених за DSM-IV.

Вони пропонують розглянути комбінації «кветіапін + (літій / вальпроат)» (Suppes et al., 2009; Vieta et al., 2012) та «арипіпразол+ламотриджин» (Carlson et al., 2012), а також монотерапію кветіапіном або літієм (Weisler et al., 2011) для підтримувальної терапії після гострого епізоду зі змішаними ознаками.

Щодо профілактичної ефективності проти біполярних симптомів після гострого епізоду зі змішаними ознаками, то експерти зазначають, що терапія комбінацією «кветіапін + (літій / вальпроат)» або монотерапія кветіапіном запобігає рецидивам будь-яких епізодів у пацієнтів із БАП; монотерапія літієм може запобігти рецидивам будь-яких епізодів / епізодів манії, а застосування комбінації «арипіпразол + ламотриджин» – запобігти епізодам депресії.

Оновлені рекомендації TSBPN і актуальна практика фармакотерапії БАП в Азії

Оновлені настанови створено на підставі не лише результатів досліджень, а й на висновках 34 досвідчених експертів-психіатрів. Реальні схеми призначень фармакотерапії пацієнтам із БАП в країнах Азії частково збігаються з рекомендованими в оновлених рекомендаціях TSBPN. Наприклад, літій, вальпроат, оланзапін, кветіапін та арипіпразол найчастіше призначають амбулаторним хворим або пацієнтам після виписки (Grover et al., 2021; Lin et al., 2022; Reddy et al., 2019; Shinozaki et al., 2022). Схеми призначень підтверджують широкий спектр їхньої ефективності за епізодів манії, депресії і навіть змішаних симптомів, а також їх роль у невідкладному та підтримувальному лікуванні. В оновленому консенсусі не надано переваг монотерапії над комбінованою терапією при лікуванні гострих епізодів манії, оскільки останню частіше використовують у клінічній практиці (Reddy et al., 2019).

Типові антипсихотики наразі застосовують рідко, тому їх вилучено із цієї настанови, хоча мультицентрове дослідження нещодавно підтвердило, що приблизно 3% пацієнтів із БАП отримували типові антипсихотики через кілька місяців після досягнення клінічної ремісії (Grover et al., 2021; Lin et al., 2022). Майже 30-40% пацієнтам із БАП призначали антидепресанти, навіть за епізодів манії, епізодів зі змішаними ознаками або під час клінічно симптоматичної ремісії (тобто з тривалістю ремісії > 6 міс.) (Grover et al., 2021; Reddy et al., 2019; Tokumitsu et al., 2020). Результати роботи корейських фахівців продемонструвала поступове зростання частоти призначень антидепресантів для лікування БАП протягом останніх років (Yoon et al., 2018).

Хоча комбінована стратегія призначення антидепресантів зі стабілізаторами настрою та/або ААПЗ згадувалися в різних настановах, необхідні переконливіші докази ефективності антидепресантів у комбінованому лікуванні та щодо ризику, пов'язаного з переходом до маніакальної полярності за гострої фази БД та підтримувальної терапії (Shinozaki et al., 2022; Yoon et al., 2018). Значно нижчу частоту призначення ламотриджину та луразидону, ефективність яких доведено для лікування БД за гострої та підтримувальної фази, можна розглядати як відхилення від рекомендацій із лікування. Наприклад, частота призначення ламотриджину становила 1,7% в Індії та 4% на Тайвані, але була високою (20%) в Японії. Високий рівень призначень ААПЗ у реальній клінічній практиці становить 60-70%, що відображає важливу роль цих препаратів у лікуванні БАП (Grover et al., 2021; Lin et al., 2022; Shinozaki et al., 2022).

Висновки

Поточний консенсус із лікування пацієнтів із БАП оновлено на підставі доказових даних нещодавніх досліджень і змін критеріїв. Зокрема, додано рекомендації щодо нових методів лікування, як-от призначення кетаміну і застосування пТМС, а також визначено критичні проблеми. Згідно з оновленими рекомендаціями за гострої фази манії літій, вальпроат, арипіпразол, кветіапін, рисперидон і карипразин рекомендовано як засоби монотерапії першої лінії.

Тайванські експерти рекомендують варіанти терапії у вигляді комбінацій: стабілізатора настрою та кветіапіну, рисперидону або оланзапін; потім стабілізатора настрою та арипіпразолу; потім літію та вальпроату.

За гострої фази депресії експерти рекомендують монотерапію луразидоном, а потім додаткову монотерапію луразидоном і кветіапіном. На їхню думку, можна розглянути інші види монотерапії, як-от стабілізаторами настрою (літій, вальпроат або ламотриджин) і ААПЗ (карипразин і оланзапін). Кетамін або пТМС у поєднанні з постійним лікуванням можна розглянути для пацієнтів, які не переносять поточний режим лікування, і тих, для кого цей режим чинить обмежену дію.

Для підтримувального лікування рекомендовано монотерапію стабілізаторами настрою (літій, вальпроат або ламотриджин) і монотерапію ААПЗ (кветіапін, арипіпразол [пероральний і LAI]). Стабілізатори настрою в поєднанні з арипіпразолом, кветіапіном або рисперидоном LAI, а також комбінація літію з вальпроатом є ефективними схемами комбінованої терапії.

Зважаючи на високу частоту рецидивів і значну поширеність підпорогової симптоматики або нестабільності настрою, підтримувальне лікування має тривати якомога довше. Пацієнтам зі змішаними епізодами в анамнезі слід з обережністю застосовувати деякі антидепресанти або типові антипсихотики для профілактичної терапії. Через ризик провокування змішаного стану або епізодів протилежної полярності слід уникати їх використання за підтримувальної фази (Wu and Okusaga, 2015; Grunze et al., 2018). Так, 80% експертів не рекомендують використовувати типові антипсихотики для підтримувальної

Таблиця 4. Підтримувальна терапія у пацієнтів із БАП

Лікування	РД	КР-Т (2022)	Рекомендована добова доза для дорослих пацієнтів
Підтримувальна монотерапія			
Літій	A	1	600-1200 мг (рівень у сироватці 0,6-0,8 ммоль/л)
Вальпроат	A	1	Рівень у сироватці 50-100 мг/л
Ламотриджин	A	1	50-200 мг
Арипіпразол LAI	A	1	300-400 мг 4 рази на тиждень
Арипіпразол	A	1	15-30 мг
Кветіапін	A	1	300-600 мг
Оланзапін	A	2	2-5 мг
Рисперидон LAI	A	2	25-37,5 мг двічі на тиждень, схвалено МОHW для пацієнтів без швидкої циклічності
Карбамазепін	C1	2	600-1200 мг (рівень у сироватці 4-15 мг/л)
Луразидон	C1	2	20-120 мг
Підтримувальна комбінована / додаткова терапія			
Літій + вальпроат	B	1	
Літій / карбамазепін	B	2	
Літій / ламотриджин	B	2	
(Літій / вальпроат / ламотриджин) + арипіпразол	A	1	Схвалено МОHW для поєднання літію / вальпроату
(Літій / вальпроат) + рисперидон LAI	A	1	Схвалено МОHW для пацієнтів зі швидкою циклічністю
(Літій / вальпроат) + кветіапін	A	1	
(Літій / вальпроат) + оланзапін	B	2	
(Літій / вальпроат) + зипразидон	B	2	
(Літій / вальпроат) + луразидон	B	2	
(Літій / вальпроат) + рисперидон	B	2	
Оланзапін + флуоксетин	B	3	
Додавання клозапіну	C1	3	
Додавання ЕСТ	C1	4	
Додавання топірамату	D	3	
Літій + окскарбазепін	D	4	
Додавання габепентину	D	4	

Примітки: рекомендовані добові дози можуть відрізнитися через відмінність у схваленні; КР-Т – клас рекомендацій, прийнятий для Тайваню; РД – рівень доказовості; МОHW – Міністерство охорони здоров'я Тайваню; LAI – ін'єкції пролонгованої дії.

Адаптовано за С.М. Cheng et al., 2023.

терапії, а 94% погодилися вважати ААПЗ у формі LAI альтернативною монотерапією за підтримувальної фази.

Зокрема, для невідкладного та підтримувального лікування за епізодів зі змішаними ознаками експерти пропонують такі схеми:

1. За гострих епізодів манії зі змішаними ознаками: арипіпразол, карипразин, оланзапін (+ літій / вальпроат); комбінацію «кветіапін + (літій / вальпроат)»; монотерапію вальпроатом.

2. За гострих епізодів депресії зі змішаними ознаками: карипразин, луразидон, оланзапін і додатково зипразидон.

3. Для підтримувального лікування після гострого епізоду зі змішаними ознаками: комбінацію «кветіапін + (літій / вальпроат)»; монотерапію кветіапіном; монотерапію літієм; комбінацію «арипіпразол + ламотриджин».

Фахівці впевнені, що застосування оновленого консенсусу сприятиме ефективному лікуванню пацієнтів із БАП та міжнародній співпраці.

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.biopsychi.org.tw

О.Є. Коваленко, д.мед.н., професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України, м. Київ

Переваги застосування цитиколіну в нейропротекторній терапії при черепно-мозкових травмах

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є одним із найбільш руйнівних типів ушкоджень головного мозку і може призвести до неврологічного та когнітивного дефіциту різного профілю, а в найтяжчих випадках – до смерті. Значну частину глобального тягаря травм становить саме ЧМТ, адже від її наслідки торкаються не лише постраждалого. Удосконалення схем фармакотерапії пацієнтів із ЧМТ є актуальним завданням сучасної медицини, особливо в умовах воєнного стану, коли значно зростає частота травматичного ушкодження головного мозку.

Поширеність ЧМТ сягає масштабу епідемії (Wang et al., 2018). Зокрема, 2016 року було зафіксовано 27,08 млн нових випадків у світі, що становить 369 на 100 тис. осіб (GBD, 2016). ЧМТ трапляються в осіб різних вікових груп: у похилому віці – переважно через падіння, у молодих осіб – через дорожньо-транспортні пригоди або нещасні випадки, пов'язані зі спортом та роботою (James, 2020; Secades, 2021).

З урахуванням порушень свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ), тяжкості неврологічного дефіциту ЧМТ класифікують на легкі, помірні та тяжкі. Як зазначають дослідники, такі категорії є прогностичними щодо віддаленого результату (James, 2020; Bogoslovsky, 2017). Частка тих, хто вижив після травм голови середнього або важкого ступеня, залежно від ступеня розладу функцій органів і систем організму має обмеження життєдіяльності, що зумовлює тягар ЧМТ для охорони здоров'я та економіки (James, 2020; Lorenz, 2021; Fu, 2016). Окремим випадком ураження головного мозку є контузія. Через бойові дії на території України діагноз «контузія» нині встановлюють дуже часто. Контузією називають загальне ураження всього організму внаслідок різкого механічного впливу. Найтяжчим є перебіг контузії головного мозку, для якої характерний розвиток як загальних (непритомність, порушення дихання, кровообігу тощо), так і пов'язаних із локалізованим ураженням мозкової тканини порушень. Патомеханічний процес найчастіше викликає струс головного мозку (еквівалентна назва – легка ЧМТ). Міжнародна назва наслідків струсу від дії вибухової хвилі – посткомоційний синдром.

Особливості патогенезу ЧМТ

Для пошкодження центральної нервової системи (ЦНС) внаслідок ЧМТ або контузії характерне початкове вогнищеве чи дифузне ураження головного мозку з подальшим вторинним залученням численних патофізіологічних каскадів, як-от нейрозапалення, ішемія, окиснювальний стрес, ексайтотоксичність і набряк мозку (Dewan, 2018; Capizzi, 2020; Peart, 2017). Серед біохімічних механізмів, залучених до патофізіології ЧМТ, важливу роль відіграють порушення цілісності клітинної мембрани і порушення метаболізму фосfolіпідів та їхні наслідки (Adibhatla, 2007; Javaid, 2021; Maas, 2008). Важливість ролі ліпідів у клітині для передачі сигналів була підтверджена за багатьох захворювань ЦНС, що супроводжуються порушеннями регуляції обміну речовин як ключового чинника патофізіології (Adibhatla, 2007). Холін-вмісні фосfolіпіди залучені до підтримки структурної цілісності нейрональних і гліальних клітин і одночасно є важливим компонентом біохімічних шляхів передачі, як-от холінергічна нейротрансмісія в мозку (Javaid, 2021).

Аспекти лікування пацієнтів із ЧМТ

Натепер не затверджено схвалених FDA підходів до терапії будь-яких форм ЧМТ (Wang et al., 2018). Щодо монотерапевтичних втручань, спрямованих на один аспект патофізіологічної ланки ЧМТ, у клінічних випробуваннях було продемонстровано незадовільні результати (Lynch et al., 2023). Національний інститут вивчення неврологічних розладів та інсульту США (NINDS) 2008 року рекомендував дослідження комбінованої терапії, зокрема різних фармакологічних та/або нефармакологічних втручань, щоб краще зрозуміти вплив на багатовисхідну патофізіологію ЧМТ. Комбінована терапія спочатку виглядала перспективною, хоча результати її були неоднозначними: деякі дослідження продемонстрували користь, тоді як інші не підтвердили значущого ефекту порівняно з окремими методами лікування (Margulies et al., 2016). Дослідники припустили, що «ідеальний» план лікування передбачає не лише поєднання терапевтичних заходів із різними механізмами, а й те, що розвиток

патофізіології вторинної ланки може відігравати різну роль після перенесеної ЧМТ (Somayaji et al., 2018). Основною метою лікування пацієнтів із ЧМТ є зменшення тяжкості її наслідків і поліпшення стану після одужання. Розуміння складної патофізіології ЧМТ та застосування відповідних втручань можуть покращити кінцеві результати лікування та сприятимуть зниженню частоти ускладнень, пов'язаних із травматичним ушкодженням головного мозку (James, 2020). Як нейропротекторна стратегія, терапевтичний підхід, оснований на захисті та регенерації клітинних мембран і нормалізації ліпідного обміну, вважається потенційно корисним.

Сьогодні ведення пацієнтів із наслідками ЧМТ покладається не тільки на неврологів, а й першочергово на сімейних лікарів, які також можуть з успіхом призначати цитиколін.

Ефективність цитиколіну

Цитиколін (цитидин-5'-дифосфолінін, або ЦДФ-холін) є компонентом нормального метаболізму людини як проміжний продукт синтезу фосфатидилхоліну, основного фосfolіпиду в нейрональних клітинних мембранах. Незалежно від шляху введення, перорального чи парентерального, цитиколін розщеплюється на два основні компоненти: цитидин і холін. Абсорбція за перорального застосування є майже повною, а біодоступність – приблизно така сама, як і за внутрішньовенного введення. Цитиколін здатний відновлювати цілісність гематоенцефалічного бар'єру (Le Poncin-Lafitte et al., 1986). Після потрапляння в ЦНС цитиколін долучається до фосfolіпідної фракції нейронів, посилює мембранний біосинтез фосфатидилхоліну, поліпшує енергетичний метаболізм мозку та сприяє зменшенню утворення шкідливих вільних жирних кислот і вільних радикалів; може модулювати рівні різних нейромедіаторів, як-от ацетилхолін, дофамін і норадреналін. Завдяки цим біохімічним властивостям цитиколін продемонстрував нейропротекторну дію за гіпоксичних та ішемічних станів головного мозку. У разі ішемії цитиколін може збільшувати метаболізм глюкози та знижувати рівень лактату в мозку (Watanabe et al., 1975). В експериментальних дослідженнях підтверджено здатність цитиколіну відновлювати активність мітохондріальної АТФази і мембранної $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, а також сприяти нормалізації активності фосfolіпази А2, результатом чого є прискорення реабсорбції набряку мозку, пригнічення апоптозу, поліпшення нейрорепарації та нейропластичності. Завдяки фармакокінетичним характеристикам цитиколін слід розглядати як потенційно корисний препарат для лікування пацієнтів із ЧМТ, який може також чинити позитивний вплив на показники незалежності від сторонньої допомоги у цій популяції хворих (Secades, 2014).

У систематичному огляді J.J. Secades et al. (2019) вивчали переваги та безпеку терапії цитиколіном у пацієнтів із ЧМТ. Аналіз охолював дані 37 досліджень із залученням майже 2 тис. 800 пацієнтів, яким було діагностовано ускладнений легкий ступінь ЧМТ (що визначався як 13–15 балів за ШКГ та наявні ураження за даними комп'ютерної томографії), помірний (9–12 балів за ШКГ) і тяжкий ступінь ЧМТ (3–8 балів за ШКГ). Лікування цитиколіном в усіх випадках починалося протягом перших 24 год після травми і було пов'язане зі значущим поліпшенням рівня незалежності. Не виявлено жодних проблем щодо безпеки терапії. Ці дані збігаються з висновками попереднього метааналізу (Secades, 2014). За результатами аналізу даних 12 клінічних досліджень серед осіб із легкою та тяжкою ЧМТ, які отримували цитиколін у гострій фазі, підтверджено значуще підвищення рівня самостійності пацієнтів. У дослідженні Н. Trimmel et al. (2018) зафіксовано виразне зниження рівня смертності серед пацієнтів із тяжкою ЧМТ, які отримували цитиколін.

Висновки

У пацієнтів із помірною та тяжкою ЧМТ додавання цитиколіну до стандартної терапевтичної схеми може сприяти скороченню терміну перебування в лікарні та поліпшенню кінцевого результату лікування завдяки підвищенню рівня незалежності пацієнта. Як зазначають J. Secades et al. (2019), нейропротекторну дію цитиколіну не варто обмежувати застосуванням лише в пацієнтів із ЧМТ. Позитивний плейотропний вплив препарату на механізми, залучені до розвитку ЧМТ, може бути використаний для стратегій нейропротекторного лікування за інших неврологічних захворювань, зокрема когнітивних ускладнень COVID-19, деменцій, контузій. У Кокранівському огляді оцінювання ефективності цитиколіну в осіб похилого віку з поведінковими та когнітивними розладами продемонстровано нижчу частоту виникнення побічних ефектів при лікуванні цим препаратом порівняно з плацебо (Fioravanti et al., 2005). Переваги застосування цитиколіну в поєднанні зі стандартним лікуванням хворих неврологічного профілю є безсумнівними, незалежно від дозування та способу введення (перорального або парентерального).

На фармринку України препарат цитиколіну представлено під торговельною назвою **Раноцит**. Він випускається у лікарських формах розчину для ін'єкцій та розчину для перорального застосування. Біодоступність після



О.Є. Коваленко

перорального застосування препарату є такою самою, як і за внутрішньовенного введення, а наявність різних форм лікарського засобу підвищує комплаєнтність лікування. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану нейронів цитиколін виявляє протинабрякову властивість, які сприяють реабсорбції набряку мозку, а також має профілактичний нейропротекторний вплив за фокальної ішемії головного мозку. Призначення **Раноциту** у комплексній терапії захворювань неврологічної системи, зокрема й гострих уражень головного мозку при ЧМТ або інсульті, сприяє швидшому відновленню пацієнта та зменшує ризики розвитку інвалідності.

Підготувала **Ольга Загора**

3

Раноцит

ЦИТИКОЛІН

НЕЙРОПРОТЕКЦІЯ¹ при:

- Інсульту та його ускладненнях і наслідках¹
- Черепно-мозковій травмі ті її неврологічних ускладненнях¹
- Когнітивних порушеннях¹

ОДНА МОЛЕКУЛА — 2 ФОРМИ ВИПУСКУ¹

Приймати перорально, безпосередньо з флакона або розводити у піскляній воді (120 мл), незалежно від вживання їжі, в 2–3 прийоми¹

- Абсорбція практично повна
- Біодоступність дорівнює такій, як при внутрішньовенному введенні¹

НОВА форма випуску

Внутрішньом'язово, внутрішньовенно, болісно протягом 3–5 хв. або краплинно 40–60 кр./хв.¹

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг

500–2000 мг на добу

Розчин оральний, 1000 мг

Раноцит, розчин оральний. Склад. Діюча речовина: цитиколін; 1 мл розчину містить цитиколін (у формі цитиколіну натрію) 100 мг; допомірні речовини: сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); гліцерин, метилпарагідроксибензоат (E 218); пропілпарагідроксибензоат (E 214); натрію цитрат дигідрат; сорбін натрію; натрію бензоат; калію сорбат; кислота лимонна, моногідрат; вода очищена. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушення мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушення мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допомірних речовин лікарського засобу. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Розчин приймати безпосередньо з флакона або розводити у піскляній воді (120 мл), незалежно від вживання їжі. Рекомендувана доза для дорослих становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу; яку слід розподілити на 2–3 прийоми, залежно від тяжкості симптомів. Дозування та термін лікування залежать від тяжкості уражень мозку та встановлюються лікарем індивідуально. Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози. **Дітям.** Дітям застосування лікарського засобу дітям обмежені. **Побічні реакції.** Виявляють дуже рідко (<1/10000). З боку нервової системи: сильний головний біль, вертіль, сонливість. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, ексантема, кропив'як, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. **Загальні реакції:** озноб. **Р.П.** UA/18790/01/01 Наказ МОЗ № 1225 із змінами від 16.06.2021. **Виробник:** УОРПД МЕДИЦИН ІНЧ САН. ВЕ ТУДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник:** УОРПД МЕДИЦИН ЛТД. **Раноцит, розчин для ін'єкцій.** Склад. 1 ампула (4 мл) розчину містить цитиколін (у формі натрію солі) 500 мг або 1000 мг; допомірні речовини: натрію гідроксид, кислота хлоридна, кислота хлоридна концентрована, вода для ін'єкцій. **Фармакокінетика.** Цитиколін добре абсорбується після перорального, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення. За рахунок цього значно збільшуються рівні холіну в плазмі крові. Абсорбція після перорального прийому практично повна, і його біодоступність приблизно така ж, як після внутрішньовенного введення. **Показання, протипоказання та побічні реакції однакові для оральної та ін'єкційної форм.** **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Внутрішньовенне застосування у формі повільної внутрішньовенної ін'єкції (протягом 3–5 хвилин залежно від призначеної дози) або внутрішньом'язове (40–60 крапель на годину). Рекомендувана доза для дорослих — 500–2000 мг/добу, залежно від тяжкості стану хворого. Максимальна добова доза — 2000 мг. При гострих та невідкладних станах максимальний терапевтичний ефект досягається при застосуванні цитиколіну у перші 24 години. Термін лікування залежить від перебігу хвороби та визначається лікарем. Лікарський засіб стійкий у разі внутрішньовенного і внутрішньом'язового введення, а також із електричними розчинами глюкози. Даний розчин призначений для разового застосування. Його необхідно вводити одразу ж після розкриття ампули. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** UA/16012/01/01 Наказ МОЗ №336 із змінами від 23.03.2022. **Виробник:** К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія. **Заявник:** ТОВ «УОРПД МЕДИЦИН», Україна.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадзору за тел.: +38 097 693 71 18 | farmaco nadzor@wblaktina.ua.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раноцит, розчин оральний та Раноцит, розчин для ін'єкцій.

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 (044) 495 25 30 • e-mail: info@worldmedicine.ua

www.worldmedicine.ua

Ведення пацієнтів із деменцією: ключові положення щодо діагностики, лікування та догляду наприкінці життя

Деменція є захворюванням, що спричиняє тяжкий тягар як для самого пацієнта, так і для його родини та суспільства загалом. Більшість країн зосереджуються на таких аспектах розв'язання проблеми, як своєчасний скринінг, поліпшення якості догляду пацієнтів на всіх етапах хвороби, вдосконалення фармакотерапії та немедикаментозних методів лікування, надання паліативної допомоги тощо. До вашої уваги представлено огляд публікації С. Wang et al. «The management of dementia worldwide: a review on policy practices, clinical guidelines, end-of-life care, and challenge along with aging population», опублікованої у виданні Biosci Trends (2022 May 17; 16 (2): 119–129), яка присвячена згаданій проблемі.

На деменцію у світі страждають близько 50 млн осіб, і щорічно їх кількість зростає на 10 млн. Частка осіб із деменцією серед популяції віком ≥ 65 років становить 5–8 % (WHO, 2021). За прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 2030 року кількість пацієнтів із деменцією сягне 82 млн, а 2050 року — 152 млн. Відомо, що захворюваність на деменцію зростає з віком, а отже, саме зі збільшенням середньої тривалості життя. Деменція зумовлює тяжкий тягар для суспільства й призводить до втрати здоров'я. У списку захворювань, що чинять вплив на кількість років життя, скоригованих щодо інвалідності (DALY), на 2019 р. хвороба Альцгеймера (ХА) і деменція посідали 25-те місце (28,35 млн DALY). Серед топ-20 причин смерті вони на 7-му місці, спричиняючи приблизно 1,64 млн летальних випадків, що на 181 % більше, ніж 2000 року. Деменція зумовлює значний і фінансовий тягар, 2019 р. ці витрати у світі становили (у доларах США у дужках вказано частку загальних витрат): 1,3 трлн (0,76 % світового внутрішнього валового продукту), зокрема прямі медичні витрати — 213,2 млрд (16,2 %); прямі витрати соціального сектору — 448,7 млрд (34,2 %); витрати на догляд, здійснюваний близькими пацієнта, — 651,4 млрд (49,6 %) (WHO, 2021). Крім того, особам похилого віку притаманний високий рівень захворюваності на деменцію та швидкий її розвиток, що створює величезний тиск на глобальну систему охорони здоров'я та соціальної допомоги. Нині можливості лікування деменції на пізній стадії досить обмежені. С. Wang et al. упевнені, що представлений огляд міжнародного досвіду та узагальнення аспектів ведення пацієнтів

із деменцією буде корисним для розуміння особливостей дементного стану, діагностування та лікування цього захворювання.

Загальна стратегія ведення пацієнтів із деменцією Послуги пацієнтам із деменцією на всіх її стадіях

Наразі деменція є невиліковною, проте прогресування захворювання можна відстрочити та поліпшити якість життя пацієнта через надання цільових медичних послуг та медсестринського догляду. Від легких симптомів на ранній стадії до втрати здатності до самообслуговування на пізній особі з деменцією потребують інтеграції зусиль на всіх рівнях: сім'ї, громади, медзакладу, служб, що охоплюють профілактику, лікування та реабілітацію. Для характеристик прогресивного розвитку деменції ВООЗ запропонувала 7-етапну модель планування послуг із деменції (табл. 1).

Принципи та підходи до лікування деменції

Як відомо, у травні 2017 року ВООЗ опублікувала звіт «Глобальний план заходів громадської охорони здоров'я щодо деменції на 2017–2025 рр.». Його метою є заклик до 146 держав — членів ВООЗ — розробити відповідні стратегії, адаптовані до їхніх умов, до 2025 року (WHO, 2021).

Сьогодні навіть у деяких розвинених країнах деменція все ще лишається хворобою, яку не виявляють, не діагностують і не лікують. Опитування лікарів загальної практики у Великій Британії продемонструвало, що лише 20 % осіб пройшли обстеження когнітивної функції перед первинним скеруванням

Етап	Послуга
Попередня діагностика	Поінформованість громадськості щодо симптомів захворювання та місць звернення по допомогу
Діагностика	Встановлення діагнозу
Постдіагностична підтримка	Інформація та підтримка для пацієнтів із деменцією та доглядальників Забезпечення можливості оптимального використання поточних обставин та планування майбутнього
Координація та керування доглядом*	Оцінювання та регулярне переоцінювання потреб осіб із деменцією Організація догляду пацієнтів із деменцією та підтримки доглядальників
Громадські послуги	Надання догляду вдома або в громадських установах, коли поведінкові та психологічні симптоми стають тяжкими
Постійний догляд	Необхідний постійний догляд, зокрема в стаціонарі
Паліативна допомога наприкінці життя	Постійний спеціальний догляд та підтримка наприкінці життя

*Примітка. * Етап має тривати протягом усього процесу лікування деменції, від діагностики до паліативної допомоги.*

Адаптовано за С. Wang et al. «The management of dementia worldwide: a review on policy practices, clinical guidelines, end-of-life care, and challenge along with aging population» Biosci Trends. 2022 May 17. Vol. 16, № 2. P. 119–129.

до спеціалізованих служб із лікування проблем із пам'яттю, із яких у 37 % зрештою було діагностовано деменцію (Fisher and Larner, 2007). Тому ранній скринінг на деменцію є дуже важливим. Після встановлення діагнозу пацієнти з деменцією та їхні сім'ї мають отримати доступ до безперервних послуг як у громаді, так і на рівні закладу охорони здоров'я. Ці послуги охоплюють усі аспекти лікування хвороби, від діагностики до догляду наприкінці життя. Для досягнення кінцевої мети — відстрочення прогресування захворювання та поліпшення якості життя — деякі розвинені країни запровадили політику інтеграції послуг до установ та служб для спільного використання ресурсів і надання пацієнтам із деменцією та доглядальникам.

Діагностування та лікування деменції Встановлення діагнозу

Виявлення деменції потребує анамнезу та когнітивного обстеження для попереднього визначення наявності, тяжкості та характеру когнітивного порушення. До інструментів скринінгу належать: Коротка шкала оцінювання психічного статусу (MMSE), чутливість і специфічність якої для визначення деменції в осіб похилого віку сягає понад 80 %; Монреальська шкала оцінювання когнітивних функцій (MoCA), що має кращу, ніж MMSE, чутливість і специфічність для визначення легких когнітивних порушень та ХА легкого ступеня (Nasreddine et al., 2005; Mitchell, 2009; Luis et al., 2009; Velayudhan et al., 2014).

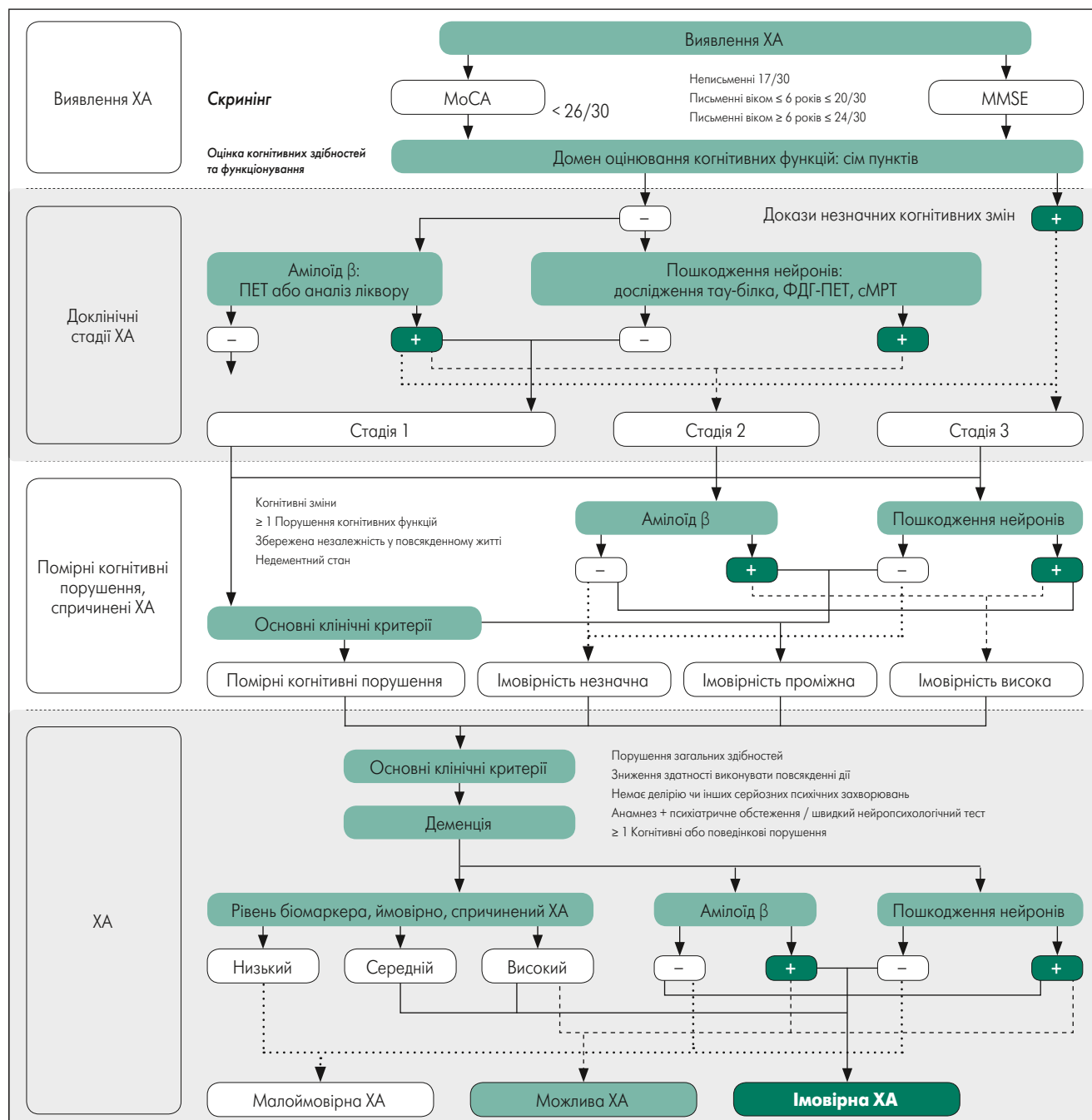
Для діагностування деменції необхідні спеціалізовані тести. Є безліч клінічних класифікацій деменції, що базуються на виявленні дегенеративних / недегенеративних та патологічних змін, визначенні початку та прогресування недуги тощо. Класифікація за дегенеративними / недегенеративними ознаками вирізняє відповідні типи деменції. Зокрема, до захворювань дегенеративного типу належать ХА, деменція з тільцями Леві, хвороба Паркінсона з деменцією, лобно-скронева лобарна дегенерація тощо; недегенеративного — судинна деменція, гідроцефалія нормального тиску, деменція, спричинена іншими захворюваннями, як-от черепно-мозкові травми, інфекції, порушення імунітету, новоутворення, отруєння та метаболічні захворювання. Найпоширенішою є ХА, на яку припадає 50–70 % усіх типів деменції (Hugo and Ganguli, 2014).

Ґрунтується діагноз деменції на анамнезі та даних нейропсихологічних й інших клінічних обстежень, що підтверджують зниження розумових здібностей. Нині широко застосовують низку міжнародних настанов щодо різних класифікацій деменції.

На рисунку наведено алгоритм діагностування ХА згідно з 2-м розділом (Рекомендації з діагностування та лікування ХА), створених китайськими фахівцями настанов щодо діагностування та лікування деменції та когнітивних порушень (China Dementia and Cognitive Impairment Guidelines Writing Group et al., 2018).

Лікування

Загальною метою лікування деменції є затримка прогресування зниження когнітивних здібностей, зменшення ступеня цього зниження та пов'язаних із ним симптомів. Специфічне лікування залучає фармакотерапевтичні та немедикаментозні втручання. Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалено шість



Примітки: ХА — хвороба Альцгеймера; ПЕТ — позитронно-емісійна комп'ютерна томографія; ФДГ-ПЕТ — ПЕТ із використанням радіофармацевтичного фтордезоксиглюкози; сМРТ — структурна магнітно-резонансна томографія; «-» — негативно / немає / невизначеність; «+» — позитивно.

Рисунок. Алгоритм діагностування та лікування деменції й когнітивних порушень

Адаптовано за China Dementia and Cognitive Impairment Guidelines Writing Group et al. «Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment in China (2): Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's disease». Natl Med J China. 2018. Vol. 98. P. 971–977.

препаратів для лікування ХА, які чинять певний ефект щодо поліпшення когнітивних здібностей, пам'яті, мислення тощо. Немедикаментозні втручання охоплюють когнітивні тренінги, музичну або арт-терапію, фізичні вправи, дієту тощо.

У створених японськими фахівцями рекомендаціях зазначено, що нефармакологічні втручання мають перевагу над медикаментозним лікуванням деменції з поведінковими та психологічними симптомами (Dementia Clinical Practice Guideline Development Committee, Japanese Society of Neurology, 2017).

Фармакологічні втручання

Наявні нині препарати не викликають захворювання, проте можуть відстрочити клінічне погіршення, поліпшити когнітивні функції та допомогти зменшити ознаки втрати пам'яті та сплутаності свідомості (Alzheimer's Association / FDA, 2021).

Когнітивні, функціональні, нейропсихіатричні та поведінкові симптоми слід періодично переоцінювати на тлі застосування ліків, щоб контролювати прогресування захворювання та вносити корективи.

Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE) щодо порівняльного аналізу клінічної ефективності та фармако-економічних аспектів застосування поширених препаратів для лікування ХА — «Донепезил, галантамін, ривастигмін і мемантин для лікування хвороби Альцгеймера» — уперше опубліковано 2011 року та кілька разів оновлені (NICE, 2022).

Того ж року було опубліковано 5-й розділ (Рекомендації з діагностування та лікування деменції) настанов китайських фахівців, а 2018-го — комплексне оновлення цих настанов, до яких додали рекомендації з діагностування та лікування ХА (Jia et al., 2011).

У таблиці 2 підсумовано настанови, створені у Великій Британії, США, Китаї та Японії. Інгібітори холінестерази (ІХЕ) зазвичай рекомендовано за легкої та помірної деменції, тоді як мемантин — за тяжкої деменції. Комбінацію мемантину та донепезилу рекомендовано за тяжкої ХА у трьох країнах, за винятком Великої Британії.

Нефармакологічні втручання

Немедикаментозні втручання охоплюють когнітивні тренінги та такі дії, як читання, гра в шахи або канасту, арт- чи музикотерапію, ремінісцентну терапію, фізичні вправи, зокрема аеробні (ходьба, плавання) та анаеробні (важка атлетика) тощо.

Ці втручання можуть мати позитивний вплив на когнітивні та фізичні функції. Також рекомендовано вживати більше корисних для мозкової діяльності продуктів (горіхи, ягоди, зелені листові овочі, риба) або дотримуватися середземноморської дієти.

Проте, як зазначають дослідники, пацієнти з помірною та тяжкою деменцією можуть мати проблеми з когнітивними функціями, тому їм слід обмежити фізичну та соціальну діяльність, коли вони не в змозі ефективно та безпечно брати в ній участь.

Догляд наприкінці життя

На термінальній стадії захворювання пацієнти з деменцією потребують постійного догляду і паліативної допомоги (Peng and Wu, 2016). У деяких країнах, зокрема в Японії та Фінляндії, запроваджено програми комплексного оцінювання стану здоров'я і функцій осіб із деменцією та забезпечення їх якісною паліативною допомогою наприкінці життя (Nakanishi et al., 2016; Finnish Ministry of Social Affairs and Health, 2022). Європейській Союз (ЄС) упродовж 2014–2019 рр. фінансував проєкт «Паліативна допомога для осіб похилого віку» (PASE), у межах якого паліативну допомогу в будинках престарілих і медзакладах країн ЄС оцінювали на трьох рівнях (Froggatt et al., 2017).

Макрорівень охоплював загальну політику, документи, стратегії, керівні принципи та законодавство. Наприклад, Національна стратегія догляду осіб похилого віку у Великій Британії (2018) пропонує надання паліативної допомоги в геріатричних будинках; закон «Про права пацієнтів і кінець життя», опублікований у Франції (2005), чітко визначає цілі паліативної допомоги.

Середній рівень:

- Заходи щодо підготовки та навчання, наприклад у Данії та Німеччині, вдосконалили навички надання паліативної допомоги персоналом особам похилого віку завдяки мультидисциплінарним програмам.
- Розширення спектра послуг і вдосконалення моделі обслуговування (в Ісландії запровадили програму «Liverpool Care Pathway» з надання паліативної допомоги, а в Швеції — реєстрацію таких послуг для забезпечення її регулярності та якості).
- Дослідження розвитку послуг із надання паліативної допомоги.

Мікрорівень фокусувався на визначенні частки геріатричних будинків, які надають паліативну допомогу. Так, в Австрії, Бельгії, Ірландії, Нідерландах, Швеції, Швейцарії та Великій Британії частка таких закладів є відносно високою.

Здійснені в межах PASE дослідження засвідчили, що затримка впровадження паліативної допомоги, на жаль, є досить поширеним явищем навіть у деяких країнах ЄС (Pivodic et al., 2018; Ten Koppel et al., 2019).

Підходи до розв'язання проблеми тягаря деменції в контексті старіння населення

Проблема старіння населення, а отже, й зростання захворюваності на деменцію, є актуальною для багатьох країн і може призвести до серйозних проблем у майбутньому. Нині протестується чимало прогалин та недоліків у наданні медичних послуг особам із деменцією, які слід якомога найшвидше подолати.

Таблиця 2. Порівняння настанов щодо фармакологічної терапії ХА

Країна	Препарати	Оцінка клініко-економічної ефективності	Поліфармація
Настави NICE (2022), Велика Британія	<ul style="list-style-type: none"> • ХА від легкої до середньої тяжкості: ІХЕ – донепезил, ривастигмін, галантамін • Тяжка ХА: антагоніст NMDA-рецептора – мемантин 	Рекомендовано (у поєднанні з клінічною ефективністю та економічністю), щоб найкращим вибором серед ІХЕ були ліки з найнижчою ціною	Комбінацію мемантин + ІХЕ не рекомендовано
Настави Alzheimer's Association / FDA (2021), США	<ul style="list-style-type: none"> • Гальмування клінічного погіршення: адуканумаб • Вплив на симптоми: <ul style="list-style-type: none"> – Когнітивні (пам'ять і мислення) <ul style="list-style-type: none"> · Усі стадії ХА – донепезил · Від легкої до середньої – ривастигмін, галантамін · Від середньої до тяжкої – мемантин, мемантин + донепезил • Некогнітивні симптоми (поведінкові та психологічні): суворексант 	–	Комбінація «мемантин + ІХЕ донепезил» може бути варіантом лікування за ХА середньої тяжкості та тяжкої
Настави китайських фахівців (Jia et al., 2011; China Dementia and Cognitive Impairment Guidelines Writing Group, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • ХА від легкої до середньої тяжкості: ІХЕ донепезил, ривастигмін, галантамін і гуперзин А • Тяжка ХА – мемантин • Допоміжні препарати: традиційна китайська медицина (екстракт гінґо білоба), церебропротейновий гідролізат 	Загалом на підставі клінічної ефективності препарату	<ul style="list-style-type: none"> • За ХА середньої тяжкості та тяжкої можна вибрати мемантин або комбінацію «мемантин + донепезил / ривастигмін» • Комбінація «ІХЕ + мемантин» особливо рекомендовано за тяжкої ХА з виразними психоповедінковими симптомами
Настави японських фахівців (Dementia Clinical Practice Guideline Development Committee, Japanese Society of Neurology, 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • ХА від легкої до середньої тяжкості: ІХЕ – донепезил, галантамін, ривастигмін • ХА від середньої тяжкості до тяжкої: антагоніст NMDA-рецепторів – мемантин, ІХЕ + мемантин, донепезил 5–10 мг 	–	ІХЕ – комбінація «донепезил + мемантин» за тяжкої ХА

Примітки: ІХЕ – інгібітори холінестерази; NMDA – N-метил-D-аспартат.

Адаптовано за C. Wang et al. «The management of dementia worldwide: a review on policy practices, clinical guidelines, end-of-life care, and challenge along with aging population» Biosci Trends. 2022 May 17, Vol. 16, № 2. P. 119–129.

Забезпечення постійного, цілісного та комплексного догляду

За пропозицією Міжнародної асоціації фахівців із ХА (ADI), догляд осіб із деменцією має бути «безперервним, цілісним та інтегрованим». Тобто лікування, планування догляду та підтримка потреб мають бути безперервними протягом усього прогресування захворювання.

Комплексний (холістичний) підхід до догляду означає лікування «пацієнта загалом», а не окремих станів, органів чи систем, із пильною увагою до індивідуальних переваг і цінностей. Інтегрований догляд означає поєднання медичних і соціальних послуг на різних рівнях, які надаються різними постачальниками (ADI, 2022).

Власне, ВООЗ визначає «інтегрований догляд» як «концепцію об'єднання відповідних організацій, що інвестують, надають послуги і забезпечують управління, а також діагностику, лікування, догляд, реабілітацію та зміцнення здоров'я. Інтеграція є засобом поліпшення доступності послуг, якості обслуговування, задоволеності пацієнтів та належної ефективності» (Gröne et al., 2002).

Горизонтальна інтеграція — об'єднання різних систем у межах одного рівня послуг, наприклад медичних і соціальних; вертикальна інтеграція — взаємодія різних рівнів надання послуг або професійних рівнів, як-от послуги первинних, вторинних та третинних ланок медичної допомоги.

На думку авторів, через прогресуючий розвиток деменції надання безперервного, цілісного та інтегрованого обслуговування допоможе цій популяції підтримувати вищу якість життя.

Громадські служби та адміністративна підтримка

Нині політика довгострокового догляду осіб похилого віку в багатьох країнах і регіонах підтримує концепцію «старіння на місці», що означає життя вдома, у громаді та отримання при цьому всіх видів необхідних послуг (Brodaty and Cumming, 2010; Age In Place, 2022).

Як зазначають дослідники, пацієнти похилого віку з деменцією є вразливою групою з особливими потребами щодо обслуговування. Життя у звичному середовищі сприяє їхньому комфорту, підтримці функцій і водночас економить соціальні ресурси.

Автори рекомендацій також вважають, що необхідно зосереджуватися саме на низових підрозділах надання допомоги та зміцнювати відповідні служби. Зокрема, для літніх осіб групи високого ризику варто впроваджувати послуги раннього скринінгу та вживати належних заходів втручання.

Для пацієнтів із середньою стадією деменції та наприкінці життя пропонується створити групу міжпрофесійних послуг із надання фізичної допомоги та догляду, а також максимального захисту фізичного здоров'я та здатності літніх осіб до самообслуговування.

Підтримка доглядальників та матеріальні стимули

За даними досліджень, часто доглядальники пацієнтів із деменцією є членами їхніх сімей. Наприклад, у Китаї щоденний час догляду становить до 11 годин (Zhang, 2022; Zhang et al., 2022; Wang et al., 2022).

Але найчастіше пацієнтів доглядають їхні подружжя, які також є літніми особами, і тривалий період інтенсивного

догляду є великим тягарем як для їхнього фізичного, так і психічного здоров'я. Відповідно до міжнародного досвіду, багато країн запровадили програми підтримки для доглядальників, залучаючи гарячі лінії допомоги та служби тимчасового відпочинку.

За цими програмами передбачається:

- 1) що пріоритетом є підвищення обізнаності осіб, які здійснюють догляд, а також надання їм підтримки (курси, популяризація методів, пошук соціальних ресурсів);
- 2) створення гарячої лінії для осіб із деменцією та організація взаємодопомоги для підтримки оглядальників;
- 3) впровадження відповідних економічних стимулів для доглядальників;
- 4) вивчення можливості створення служб тимчасового відпочинку.

Посилення підтримки наприкінці життя

На термінальній стадії деменції брак послуг зумовлений такими аспектами: забагато втручань із незначною ефективністю (годування через зонд і лабораторні дослідження, використання обмежувальних заходів і внутрішньовенних препаратів) і недостатня результативність втручань (поганий контроль болю, зневоднення та недоїдання; емоційна та соціальна занедбаність).

Є нагальна потреба в поліпшенні догляду за пацієнтами з деменцією наприкінці життя, зокрема для зменшення агітації, лікування закрепів та болю, що можуть поліпшити якість життя та зменшити витрати (Wang et al., 2022).

Підтримка осіб із деменцією наприкінці життя охоплює не лише посилення паліативної допомоги, але й співпрацю з родиною і навчання як медичного персоналу, так і доглядальників (Lloyd-Williams and Payne, 2002; Arcand et al., 2009; Robert Bosch Stiftung, 2010).

Висновки

Підсумовуючи, автори зазначають, що узагальнення та порівняння стратегій та клінічних рекомендацій, пов'язаних із послугами щодо лікування деменції на всіх етапах, може допомогти вдосконалити чинні підходи до її лікування. Крім того, узагальнено алгоритм діагностування ХА; наведено порівняння ефективності препаратів для її лікування з метою надання клініцистам найновішої інформації. Серед основних проблем лікування деменції — серйозні недоліки щодо раннього її скринінгу, внаслідок чого багато пацієнтів із цим захворюванням усе ще потребують своєчасного втручання, а також недостатня обізнаність щодо порушення когнітивних функцій внаслідок органічного ураження мозку. Поточні фармакологічні заходи для лікування деменції недостатні, тому необхідні подальші наукові дослідження для допомоги лікарям у прийнятті ефективних рішень щодо виявлення, діагностування та терапії цього захворювання в майбутньому.

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.biosciencetrends.com

СТИМУЛОТОН®

Європейський сертралін



Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості¹
- Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років²
- Зручний режим дозування — один раз на добу²
- Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології³
- Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії
- Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну⁴
- Володар Премії за Інновацію 2004 року
- Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2-8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. Показання. Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами MAO. Побічні реакції. Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/3195/01/01-02.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

