



## Неврологія

## Психіатрія

## Психотерапія



№ 2 (65)  
2023 р.  
12 750 примірників\*  
Передплатний індекс 37633



Доктор медичних наук,  
професор

**Михайло Орос**

**Деменція:  
виклики, тенденції  
та стратегії у світі,  
що змінюється**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук

**Владислав Міщенко**

**Комплексний підхід  
до лікування пацієнтів  
із неспецифічним  
болем у спині**

Читайте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,  
професор

**Олена Хаустова**

**Життя з деменцією:  
можливості  
сучасної терапії**

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичних наук,  
професор

**Олег Чабан**

**Сучасні перспективи  
терапії пацієнтів  
із посттравматичним  
стресовим розладом**

Читайте на сторінці **34**



Усі випуски Тематичного номера  
**«Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»**  
Медичної газети «Здоров'я України»  
на порталі

**Health-ua.com**  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ





Дослідження SUNFISH демонструє довгострокову ефективність і сприятливий профіль безпеки у ДІТЕЙ, ПІДЛІТКІВ І ДОРΟΣЛИХ із СМА типів 2 і 3\*, 1-5

## ЕВРІСІДІ ПРОДОВЖУЄ ПРАЦЮВАТИ, ЩОБ ЛЮДИ ІЗ СМА МОГЛИ ПРОДОВЖУВАТИ ДІЯТИ



**Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еврісді (Ervysdi®).** **Склад:** діюча речовина: ридиплам (risdiplam); 1 пляшка містить 60 мг ридипламу; 1 мл відновленого розчину містить 0,75 мг ридипламу, допоміжні речовини: маніт (E 421); ізомальт (E 953); полуничний ароматизатор; кислота винна; натрію бензоат (E 211); поліетиленгліколь 6000; сахаралоза; кислота аскорбінова; динатрію едетат, дигідрат. Лікарська форма. Порошок для орального розчину. Код АТХ M09A X10. Фармакологічні властивості. Лікарський засіб Еврісді, порошок для орального розчину, містить ридиплам, який є модифікатором сплайсingu попередника матричної РНК (пре-мРНК) гену, що кодує білок виживання мотонейронів 2 (SMN2). У клінічних дослідженнях Еврісді призводить до збільшення рівня білка SMN. Результати клінічних досліджень підтверджують ефективність препарату Еврісді для лікування СМА у пацієнтів віком від 2 місяців, а також доводять необхідність раннього початку лікування лікарським засобом Еврісді. **Показання.** Лікування 5q-асоційованої спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до ридипламу або будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Застосування у період вагітності або годування груддю. З огляду на результати доклінічних досліджень, фертильність чоловіків може порушуватися під час лікування препаратом Еврісді. У репродуктивних органах шурів та мавп спостерігалися дегенерація сперми та зменшення кількості сперматозоїдів. З пацієнтами чоловічої статі перед початком лікування препаратом Еврісді необхідно обговорити стратегії збереження фертильності. Пацієнти чоловічої статі можуть розглянути можливість збереження сперми до початку лікування або після періоду без лікування протягом не менше 4 місяців. З огляду на результати доклінічних досліджень, впливу препарату Еврісді на фертильність жінок не очікується. Жінок репродуктивного віку слід обстежити щодо вагітності до початку лікування препаратом Еврісді. Пацієнтам чоловічої та жіночої статі репродуктивного віку слід дотримуватися вимог щодо контрацепції. Вагітність. Відсутні клінічні дані щодо застосування препарату Еврісді вагітним. Препарат Еврісді не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки у цьому немає чіткої необхідності. Якщо вагітна жінка потребує лікування препаратом Еврісді, їй необхідно чітко пояснити потенційний ризик для плода. Годування груддю. Невідомо, чи екскретується препарат Еврісді в грудне молоко людини. Дослідження на щурах показали, що ридиплам екскретується в грудне молоко. Оскільки потенціал нанесення шкоди немовляті, який знаходиться на грудному вигодовуванні, невідомий, лікуючий лікар повинен прийняти рішення щодо подальшої терапії пацієнта. Під час лікування препаратом Еврісді годування груддю не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб Еврісді необхідно прийняти відразу після його набору в оральний шприц. Якщо препарат Еврісді не прийнятий протягом 5 хвилин, слід звільнити оральний шприц від препарату і приготувати нову дозу. Лікарський засіб Еврісді приймають перорально один раз на добу після прийому їжі приблизно в один і той же час щодня. Якщо пацієнт не може ковтати і йому встановлено назогастральний зонд або гастростомічну трубку, Еврісді можна вводити через зонд/трубку. Після введення препарату зонд/трубку слід промити водою.

Таблиця 2. Режим дозування дорослим та дітям залежно від віку та маси тіла. Вік та маса тіла. Рекомендована добова доза

від 2 місяців до < 2 років	0,20 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла < 20 кг	0,25 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла ≥ 20 кг	5 мг

**Приготування орального розчину медичним фахівцем.** Лікарський засіб Еврісді у вигляді порошку повинен бути відновлений до орального розчину медичним фахівцем, який має відповідну кваліфікацію, перед відпуском пацієнту. Побічні реакції. Клінічні дослідження СМА із пізнім початком. Найбільш поширеними побічними реакціями були лихоманка, діарея та висипання. Клінічні дослідження СМА з інфантильним початком. Найбільш поширені побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися у пацієнтів із пізнім початком СМА. Крім того, повідомляли про наступні побічні реакції: інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, запор та блювання. Термін придатності. 2 роки. Після відновлення готовий до використання оральний розчин стабільний протягом 64 днів при зберіганні в холодильнику при температурі 2-8 °С. Умови зберігання. Зберігати порошок для орального розчину при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла та вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати готовий до використання оральний розчин в холодильнику при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Тримати пляшку щільно закритою та завжди зберігати у вертикальному положенні. Зберігати пляшку у вертикальному положенні з щільно закритою кришкою. **Дата останнього перегляду** 29.09.2022.

**Література:** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еврісді, затвердженою Наказом МОЗ України від 29.09.2022 № 1767. Реєстраційне посвідчення № UA/19668/01/01; 2. Mercuri E, et al, SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2022 Jan;21(1):42-52; 3. Mercuri E, Baranello G, et al, SUNFISH Working Group. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. Eur J Neurol. 2022 Jul 15; 4. Oskoui M, et al, SUNFISH Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). J Neurol. 2023 Jul 3:1-16; 5. Nascimento A, et al. SUNFISH: 3-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 SMA. Oral presentation. Presented at the 3rd International Scientific Congress on Spinal Muscular Atrophy (SMA), Barcelona, Spain, 21-23 October 2022.

\* У Частина 1 дослідження SUNFISH включали пацієнтів із СМА 2 та 3 типів. У Частина 2 дослідження SUNFISH включали пацієнтів із СМА типів 2 та неамбулаторного 3.

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еврісді, затвердженою Наказом МОЗ України від 29.09.2022 № 1767. Реєстраційне посвідчення № UA/19668/01/01

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або покаржитися на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: [ukraine.safety@roche.com](mailto:ukraine.safety@roche.com) Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: [ukraine.medinfo@roche.com](mailto:ukraine.medinfo@roche.com) Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна»

ТОВ «Рош Україна»

м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139, 5 поверх.

Тел.: +380 44 29 888 33

Факс: +380 44 29 888 34

e-mail: [kiev.office@roche.com](mailto:kiev.office@roche.com). [www.roche.ua](http://www.roche.ua)

# Ефективність та безпека ридипламу при лікуванні пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією типів 2 та 3

**Спінальна м'язова атрофія (СМА) – спадкове захворювання, за якого мутація в гені SMN1 призводить до продукування дефектного білка виживання моторних нейронів (survival motor neuron, SMN), внаслідок чого відбувається поступове відмирання моторних нейронів спинного мозку й атрофія м'язів. Препарат ридиплам – пероральний модифікатор сплайсингу пре-мРНК цього гена, схвалений для лікування СМА. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів дослідження ефективності застосування цього препарату, викладених у публікації M. Oskoui et al., SUNFISH Working Group «Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)» видання J Neurol (2023 May; 270 (5): 2531-2546).**

Уперше СМА як спадкове прогресуюче нервово-м'язове захворювання, що призводить до втрати рухової функції та скорочення тривалості життя, було описане у немовлят на початку 1890-х рр. лікарями G. Werdnig and J. Hoffmann. Приблизно через століття було виявлено, що його спричиняють аутосомно-рецесивні мутації в гені виживаності моторних нейронів 1 (SMN1), які призводять до втрати рухових нейронів і прогресування м'язової слабкості.

Задля кращого розуміння природи цієї хвороби, розроблення терапевтичних стратегій і клінічних випробувань потенційних методів лікування протягом останнього часу проведено низку досліджень, які охоплюють широке коло осіб із різними симптомами СМА та руховими можливостями.

## Епідеміологія та патогенез СМА

СМА – це аутосомно-рецесивний нервово-м'язовий розлад, спричинений зниженням рівня білка SMN через гомозиготні делеції або мутації зі втратою функції гена SMN1 (Mercuri et al., 2018). Як зазначають дослідники, СМА є основною генетично зумовленою причиною смерті немовлят і дітей молодшого віку (Hamilton and Gillingwater, 2013; Simone et al., 2016).

Без функціонального гена SMN1 організм «покладається» на резервний гомологічний ген SMN2, який набагато менш ефективний щодо виробництва білка SMN. СМА є мультисистемним розладом, і втрата білка SMN може спричинити неправильне функціонування нервових клітин, що призводить до виснажливої, а іноді й фатальної м'язової слабкості (Lorson et al., 1999).

Спектр тяжкості захворювання варіює від раннього дебюту з дихальною недостатністю впродовж перших місяців життя до легкого типу з початком у дорослому віці та повільним прогресуванням (Schorling et al., 2020).

До 60% серед народжених зі СМА мають тип 1, який також називають хворобою Вердніга-Гоффмана. Симптоми дебютують із народження або протягом перших шести місяців життя. Немовлята зі СМА типу 1 мають труднощі з ковтанням і смоктанням. У власному розвитку вони не досягають таких типових етапів, як тримання голови або сидіння. Оскільки м'язи продовжують слабшати, діти стають схильнішими до респіраторних інфекцій і колапсу легень (пневмоторакс). Більшість дітей зі СМА типу 1 помирають до свого другого дня народження. У пацієнтів зі СМА типу 2 симптоми виникають у віці від 6 до 18 міс., вони досягають здатності самостійно сидіти та іноді стояти або робити кілька кроків з опорою, проте не можуть стояти або ходити самостійно. Також можуть виникнути проблеми з годуванням і диханням (Mercuri, 2012).

СМА типу 3, що також згадується як хвороба Кугельберга-Валландера, зазвичай виявляється у віці 1,5-3 роки (тип 3а),

або після трьох років життя (тип 3b). Це клінічно неоднорідна група пацієнтів. Як правило, вони досягають усіх основних етапів руху, а також самостійної ходьби. Однак згодом втрачають здатність ходити та пересуваються в інвалідному візку. Вони досягають здатності самостійно ходити, але можуть її втратити (Mercuri et al., 2018).

Популяція пацієнтів зі СМА типів 2 і 3 є численною та охоплює дітей, підлітків і дорослих із різними функціональними статусами, контрактурами і сколіозом. Зрештою, для СМА типу 4 характерний розвиток симптомів у дорослому віці та незначна виразність м'язової слабкості.

## Ридиплам – перший препарат для перорального лікування СМА

За останнє десятиліття розроблено нові стратегії лікування СМА, як-от модуляція сплайсингу SMN 2 та заміна гена SMN 1 за допомогою генної терапії. Так, за раннього застосування вони можуть значуще змінити природний перебіг хвороби, тому скринінг новонароджених на СМА впроваджується у дедалі більшій кількості країн.

Першим і єдиним натепер пероральним препаратом для лікування СМА є ридиплам (Еврісді™), виробництва компанії «Рош».

Ридиплам модифікує сплайсинг пре-мРНК SMN2 для підвищення рівнів функціонального білка SMN (Ratni et al., 2016). У дослідженнях на тваринних моделях СМА (миші) лікування ридипламом сприяло значущому збільшенню вмісту функціонального білка SMN у центральній нервовій системі (ЦНС) та периферичних тканинах (Poirier et al., 2018). Ефективність препарату підтверджено у немовлят зі СМА типу 1 (Darras et al., 2021) та зі СМА типів 2 і 3 (Mercuri et al., 2022).

## Дворічне вивчення ефективності й безпеки ридипламу в пацієнтів зі СМА типів 2 і 3: огляд дослідження SUNFISH

Ефективність, безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку ридипламу у великій популяції дітей, підлітків і дорослих віком від 2 до 25 років зі СМА типів 2 або 3 вивчали у дослідженні SUNFISH. Це багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо двоетапне дослідження фази 2/3, що досі триває і має дві частини.

Із дослідження не виключали пацієнтів із низьким базовим рівнем рухової функції або ознаками більшого прогресування захворювання, як-от тяжкий сколіоз, контрактури, порушення бульбарної функції та потреба в ентеральному харчуванні чи неінвазивній вентиляції легень. У частині 1 дослідження SUNFISH (n=51) оцінювали безпеку, переносимість і фармакокінетику / фармакодинаміку різних доз ридипламу в пацієнтів зі СМА типів 2 або 3

(здатних / нездатних ходити) для визначення оптимального дозування, що застосовуватиметься у частині 2.

Лікування ридипламом у частині 1 сприяло стійкому підвищенню рівня білка SMN у крові та поліпшенню або стабілізації рухової функції (Mercuri et al., 2022).

Підтверджувальна частина 2 (n=180) присвячена дослідженню ефективності ридипламу в дозі, визначеній у першій частині дослідження, у пацієнтів зі СМА типів 2 або 3, які не в змоззі ходити.

## Матеріали та методи дослідження

У частині 2 дослідження SUNFISH брали участь пацієнти віком від 2 до 25 років, не здатні ходити, із генетично підтвердженим діагнозом 5q-аутосомно-рецесивної СМА та клінічними симптомами, притаманними СМА типів 2 або 3. Пацієнтів виключали з дослідження, якщо вони отримували лікування SMN 2-націленим антисмисловим олігонуклеотидом, модифікатором сплайсингу SMN 2 або генною терапією.

Учасників дослідження розподілили за віком (2-5, 6-11, 12-17 та 18-25 років) і рандомізували у співвідношенні 2:1 (із прихованим розподілом) для отримання ридипламу або плацебо щодня впродовж 12 міс. Доза ридипламу становила 0,25 мг/кг для пацієнтів вагою <20 кг і 5 мг для осіб вагою ≥20 кг. Через 12 міс. пацієнтів, які отримували плацебо, перевели на ридиплам (засліпленим способом, під час візиту на 52-му тиж.), після чого всі учасники отримували ридиплам до 24-го місяця.

Загалом 180 пацієнтів були включені до частини 2 дослідження SUNFISH і рандомізовані для приймання ридипламу (n=120) або плацебо (n=60) протягом 12 міс. Чотири пацієнти припинили дослідження протягом контрольованого плацебо періоду (ридіплам: n=3, плацебо: n=1), щоб розпочати комерційно доступне лікування (Mercuri et al., 2022). Через 12 міс. усі пацієнти отримували ридиплам. Загалом 176 пацієнтів почали відкритий період лікування (у дослідженні визначено як 12-24 міс.).

Метою дослідження було визначення протягом 24 міс.:

- ефективності лікування ридипламом щодо рухової функції (виміряної за допомогою шкали оцінки моторної функції з 32 пунктів, англ. Motor Function Measure 32 – MFM 32) (Berard et al., 2005), розширеної функціональної моторної шкали Хаммерсміта (HFMSE) (Pera et al., 2017) та переглянутого модуля оцінки верхньої кінцівки RULM (Mazzone et al., 2011);
- дихальної функції – за показниками форсованої життєвої ємності легень [ФЖЄЛ], об'єму форсованого видиху за першу секунду та максимальної швидкості видиху під час кашлю;
- самостійності, про яку повідомляли пацієнт і доглядальник та яка вимірюється за допомогою інструменту «Шкала оцінювання незалежності при СМА – модуль оцінки верхньої кінцівки (SMA Independence Scale-Upper Limb Module, SMAIS-ULM) (Trundell et al., 2022);
- безпечності та переносимості терапії.

Безпеку лікування оцінювали протягом усього дослідження завдяки моніторингу та реєстрації небажаних явищ (НЯ), зокрема серйозних НЯ, результатів лабораторних досліджень, життєво важливих показників, даних електрокардіографії, а також офтальмологічного, неврологічного та антропометричного обстеження.

## Результати дослідження

### Рухова функція

#### Шкала MFM 32

У пацієнтів, які спочатку отримували ридиплам, середня зміна загального показника за шкалою MFM 32 на 24-му місяці становила 1,8 бала (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,7-2,9) (рис. 1). Загалом у 58% пацієнтів спостерігалася стабілізація загального показника за шкалою MFM 32 (зміна ≥ 0), а 32% пацієнтів досягли клінічно значущого поліпшення на ≥3 бала після 24 міс. лікування ридипламом.

У пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, середній рахунок за шкалою MFM 32 також змінився від скоригованої базової лінії, зміна становила 0,3 після 12 міс. лікування ридипламом. Загалом 59% пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, досягли стабілізації у загальному рахунку за шкалою MFM 32 (зміна ≥ 0) після 12 міс. переходу з ридипламу до плацебо, і 16% продемонстрували клінічно значуще поліпшення. Для надання відповідного контексту результатам дослідження SUNFISH, частина 2, на 24-й місяць щодо тих, хто спочатку був рандомізований у групу

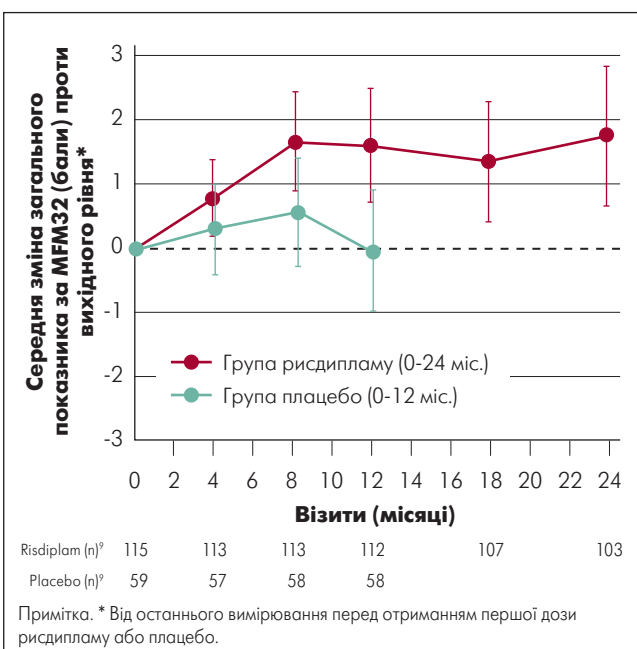


Рис. 1. Динаміка загального показника за MFM32 у пацієнтів, від початку рандомізованих для приймання ридипламу (24 міс.), і тих, хто до 12-го міс. отримував плацебо

Адаптовано за M. Oskoui et al., 2023.

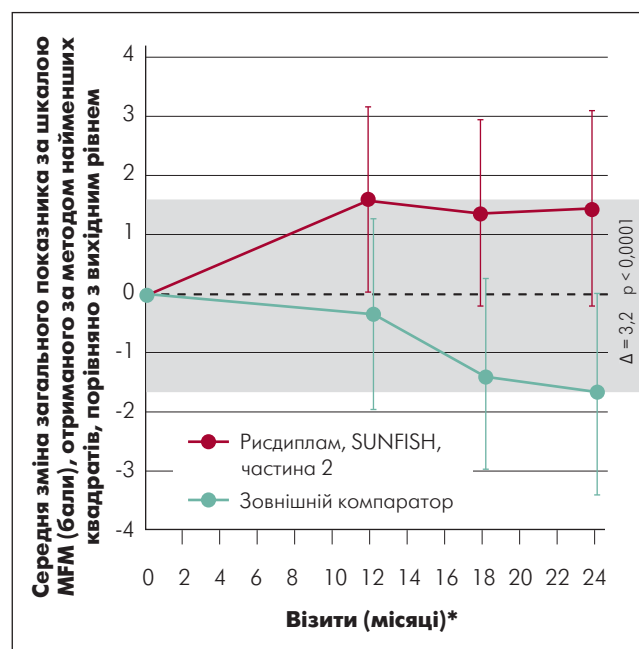


Рис. 2. Динаміка загального показника за шкалою MFM у групі ридипламу порівняно з групою зовнішнього компаратора

Адаптовано за M. Oskoui et al., 2023.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

лікування ридипламом, була використана зовнішня група порівняння, яка складалася з нелікованих осіб зі СМА типів 2 і 3. Популяція тих, хто отримував терапію зовнішнім компаратором, включала 81 пацієнта з дослідження NatHis-SMA (ClinicalTrials.gov [2018] NCT02391831) і 57 пацієнтів із групи плацебо дослідження фази 2 ефективності олесоксиму (ClinicalTrials.gov [2016] NCT 01302600); в обох повідомлялося, що показники за MFM відповідали базовому рівню характеристик груп осіб, що отримували лікування. Порівняння груп лікування ридипламом і зовнішнім компаратором виявило різницю в 3,12 бала за шкалою MFM (95% ДІ 1,67-4,57) на користь ридипламу (рис. 2). Крім того, 63% пацієнтів, які отримували ридиплам у частині 2 дослідження SUNFISH продемонстрували стабілізацію загального показника MFM (зміна >0 балів) на 24-му місяці проти 40% популяції зовнішнього контролю, а 34% групи ридипламу продемонстрували клінічно значуще поліпшення (зміна  $\geq 3$  балів) проти 16% у групі зовнішнього порівняння.

Шкала RULM

Пацієнти і в групах ридипламу і переходу з плацебо на ридиплам досягли покращення через 24 міс. На 24-му місяці середня зміна загального показника за RULM проти початкового рівня в групі ридипламу становила 2,8 бала (95% ДІ 1,9-3,6); 52% пацієнтів досягли поліпшення стану  $\geq 2$ . В учасників, які перейшли з плацебо на ридиплам спочатку отримували плацебо, середня зміна загального показника за RULM проти вихідного рівня становила 0,9 бала (95% ДІ 0,1-1,6) після 12 міс. лікування ридипламом, а у 34% зміна показника за RULM проти вихідного рівня – на  $\geq 2$  бала (рис. 3).

Шкала HFMSSE

Пацієнти в групі ридипламу на 24-му місяці досягли значного покращення через 24 міс. На 24-му місяці середня зміна загального показника за шкалою HFMSSE проти вихідного рівня в групі ридипламу становила 2,2 бала (95% ДІ 1,1-3,2). Загалом 45% пацієнтів досягли поліпшення на  $\geq 2$  бала за шкалою HFMSSE після 24 міс. лікування ридипламом. У пацієнтів, які перейшли з плацебо на ридиплам, середня зміна загального показника за HFMSSE проти початкового рівня становила 0,0 бала (95% ДІ від -1,0 до 1,1) після 12 міс. лікування ридипламом, а у 24% зміна показника за HFMSSE проти вихідного рівня – на  $\geq 2$  бала (рис. 4).

Дихальна функція

ФЖЕЛ

ФЖЕЛ оцінювали в осіб віком 6-25 років під час скринінгу. Динаміка респіраторної функції в цій популяції відповідала природному перебігу захворювання, що свідчить про відсутність різкого поліпшення в цьому вимірі. У пацієнтів, які отримували ридиплам протягом 24 міс., середня зміна ФЖЕЛ проти вихідного рівня порівняно з прогнозованим значенням становила -7,8% (95% ДІ від -11,6 до -3,9) після 24 міс. лікування ридипламом. В осіб, які спочатку отримували плацебо, середня зміна ФЖЕЛ проти вихідного рівня становила -3,4% (95% ДІ від -8,0 до 1,3) після 12 міс. лікування ридипламом. Подібні результати спостерігалися і в дослідженні нусінерсену з реальної клінічної практики у пацієнтів із типами 2 та 3 СМА у віці 4-12 років; це дослідження не виявило поліпшення у ФЖЕЛ через 300 днів після лікування. Автори пояснили ці результати пізнім початком використання лікування в перебігу захворювання і відсутністю доказів того, що хворобомодифікуюча терапія СМА чинить вплив на торакальні контрактири (контрактури грудної клітки, що супроводжуються м'язовою слабкістю, є основною причиною грудного обмеження за нервово-м'язових захворювань).

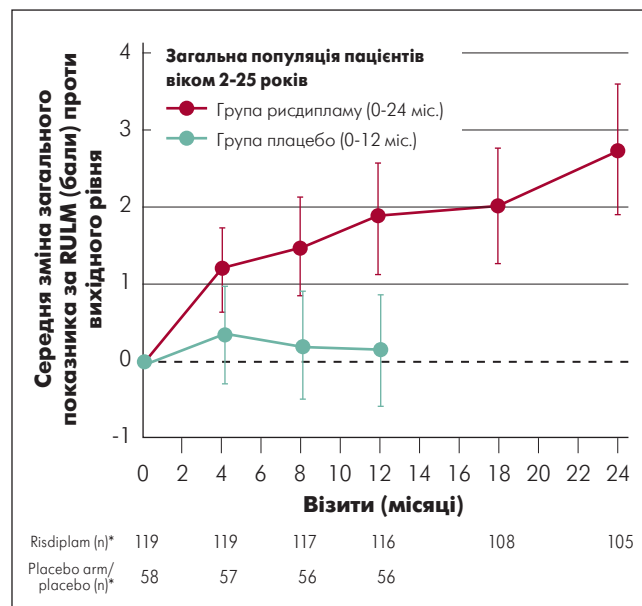
Самостійність

Шкала SMAIS-ULM

У пацієнтів, які отримували ридиплам упродовж 24 міс., середня зміна порівняно з початковим рівнем загального показника за шкалою SMAIS-ULM, який визначали доглядальники, становила 2,7 бала (95% ДІ 1,7-3,7) на 24-му місяці (рис. 5). Середня зміна загальної оцінки за показником SMAIS-ULM, який визначали самі пацієнти (тільки для осіб віком 12-25 років), проти вихідного рівня становила 0,8 бала (95% ДІ від -0,8 до 2,4) (рис. 6). У пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, середня зміна проти вихідного рівня загального показника за SMAIS-ULM, який визначали доглядальники, становила 1,6 бала (95% ДІ 0,4-2,8) після 12 міс. лікування ридипламом; середня зміна проти вихідного рівня загального показника за SMAIS-ULM, який визначали самі пацієнти, була 0,6 (95% ДІ від -1,0 до 2,2).

Результати щодо безпеки

Загалом 91,7% пацієнтів у групі ридипламу зазнали принаймні одного НЯ між 12 і 24 міс. дослідження. Серед пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, 91,7% зазнали щонайменше одного НЯ проти початкового рівня до 12 міс. дослідження. Після переходу на ридиплам на 12-му місяці



Примітка. \* Від останнього вимірювання перед отриманням першої дози ридипламу або плацебо

Рис. 3. Динаміка загального показника за RULM у пацієнтів, від початку рандомізованих для приймання ридипламу (24 міс.), і тих, хто до 12-го міс. дослідження отримував плацебо

Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

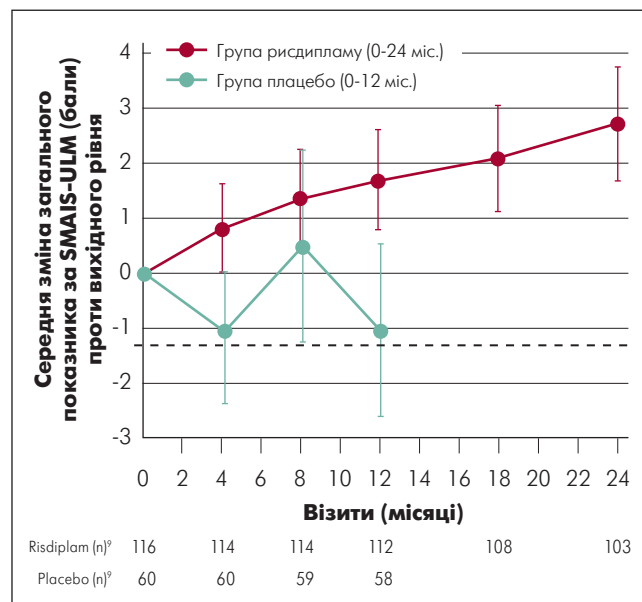


Рис. 5. Зміни загального бала за SMAIS-ULM, який визначали доглядальники, порівняно з вихідним рівнем в осіб групи ридипламу та плацебо

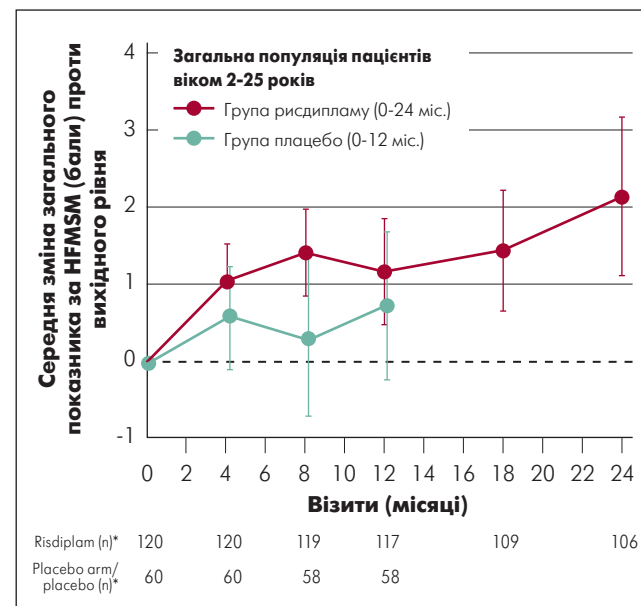
Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

у 80,0% пацієнтів спостерігалось принаймні одне НЯ між 12 і 24 міс. Найпоширенішими НЯ при застосуванні ридипламу були: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, лихоманка, головний біль, діарея, блювання та кашель. Серед найпоширеніших серйозних НЯ – пневмонія.

У групі ридипламу 20,0% пацієнтів перенесли щонайменше одне серйозне НЯ проти початкового рівня до 12 міс. дослідження, а 20,8% – щонайменше одне серйозне НЯ між 12 і 24 міс. Серед пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, 18,3% зазнали принаймні одного серйозного НЯ проти початкового рівня до 12-го місяця дослідження (період плацебо). Після переходу на ридиплам на 12-му місяці у 5,0% спостерігалось щонайменше одне серйозне НЯ між 12 і 24 міс. Повідомлень про фатальні серйозні НЯ не було. Не повідомлялося про жодні серйозні НЯ, пов'язані з лікуванням ридипламом. Не виникло жодних НЯ / серйозних НЯ, які призвели б до відміни лікування.

Обговорення

Природний перебіг СМА типів 2 і 3 передбачає прогресування хвороби та тривалу втрату функцій (Kaufmann et al., 2012; Annoussamuyet al., 2021). Однак траєкторії перебігу відрізняються залежно від віку та тяжкості захворювання. У публікаціях, присвячених результатам досліджень природного перебігу хвороби за участю нелікованих пацієнтів зі СМА типів 2 і 3 (здатних і нездатних ходити), показано зниження загального показника за RULM упродовж 12 міс. (-0,4 бала у пацієнтів віком 2,7-49,7 років) (Pera et al., 2018) і 24 міс. (-0,79 бала у пацієнтів віком 5-56 років) (Coratti et al., 2022); загального показника за шкалою HFMSSE протягом 12 міс. (-0,54 бала у дітей віком  $\geq 2$  років та дорослих віком до 19 років), а також значне зниження протягом 24 міс. загального показника за шкалою MFM 32 (-2,08 бала у пацієнтів віком 2-30 років). Зміни показників за функціональними шкалами оцінювання моторних функцій (у дослідженні SUNFISH RULM, HFMSSE, MFM 32) визначено як клінічно значущі, оскільки досягнення стабілізації рухової функції є важливою метою у пацієнтів зі СМА типів 2 і 3, а отже, вважається клінічно значущим результатом у цій популяції (Cruz et al., 2018; Gusset et al., 2021).



Примітка. \* Від останнього вимірювання перед отриманням першої дози ридипламу або плацебо

Рис. 4. Динаміка загального показника за HFMSM у пацієнтів, від початку рандомізованих для приймання ридипламу (24 міс.), і тих, хто до 12-го міс. дослідження отримував плацебо

Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

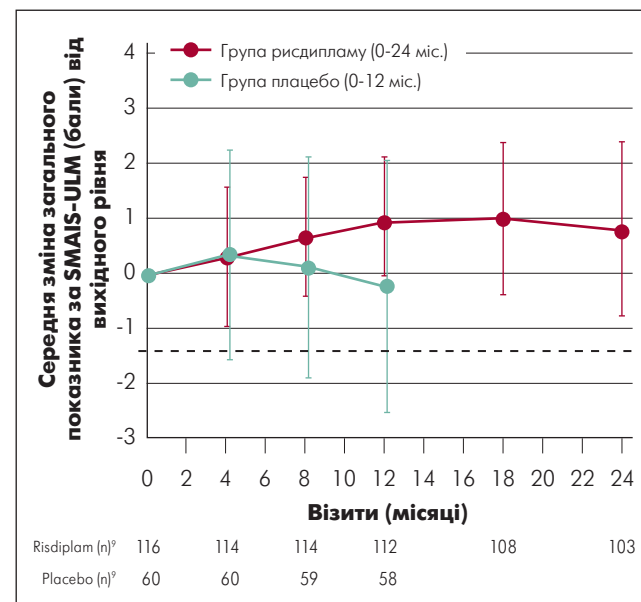


Рис. 6. Зміни загального бала за SMAIS-ULM, який визначали пацієнти (віком 12-25 років), порівняно з вихідним рівнем в осіб групи ридипламу та плацебо

Адаптовано за М. Oskoui et al., 2023.

Рухова функція і самостійність

Лікування ридипламом у клінічно гетерогенній популяції дітей, підлітків і дорослих із пізнім початком СМА та різною тривалістю захворювання сприяло тривалій стабілізації або поліпшенню рухової функції. Загалом поліпшення рухової функції після 12 міс. лікування ридипламом зберігалось або збільшувалось до 24 міс., що підтверджує переваги довгострокового застосування ридипламу.

Для пацієнтів із тривалим перебігом захворювання не очікується, що поліпшення після лікування буде очевидним у короткостроковій перспективі, оскільки це потребує активації багатьох компенсаторних процесів реіннервації. Зокрема, контрактири кульшового суглоба у пацієнтів із тривалим перебігом захворювання обмежують функціональні переваги під час виконання завдань, які вимагають повного розгинання кульшового суглоба. Тобто метою лікування є довготривала стабільність певних функцій (до більшості яких залучено верхні кінцівки), що є важливим для автономності пацієнтів, які не ходять.

Поступове поліпшення показника за шкалою RULM (1,91 бала – на 12-му; 2,06 бала – на 18-му та 2,79 бала – на 24-му місяці відповідно) після лікування ридипламом у цьому дослідженні є прикладом впливу препарату на функцію верхньої кінцівки. Так, підвищення загальної оцінки за інструментом оцінювання самостійності SMAIS-ULM, про яке повідомляли доглядальники (1,68 бала – на 12-му; 2,10 бала – на 18-му та 2,73 бала – на 24-му місяці відповідно), і яка сильно корелює з показником за RULM, також підтверджує послідовність впливу ридипламу на функцію верхніх кінцівок у досліджуваній популяції пацієнтів.

Власне, значуще збільшення загальних показників за шкалами HFMSSE та SMAIS-ULM, про яке повідомляли самі пацієнти на 24-му місяці, також свідчить, що ридиплам є корисним для осіб, які отримували лікування, порівняно з контрольною групою (без лікування протягом перших 12 міс.).

Динаміка загальних показників за шкалами MFM 32 та RULM змінювалася у пацієнтів, які перейшли з приймання плацебо на терапію ридипламом на 12-му місяці,

на відміну від зниження порівняно з базовим рівнем, яке спостерігалось до 12 міс. (коли отримували плацебо). Тенденцію до поліпшення або стабілізації рухової функції фіксували упродовж 12-24 міс. (через 12 міс. після переходу на лікування ридипламом).

Результати порівняння використання ридипламу із зовнішнім контролем (дослідження природного перебігу) продемонстрували, що терапія ридипламом, за даними зовнішнього порівняння, сприяла значному поліпшенню рухової функції на 12 і 24-му місяці.

Ці зміни порівняно з вихідним рівнем протягом 12 міс. в аналізі порівняння узгоджуються з різницею в лікуванні ридипламом і плацебо в первинному аналізі даних SUNFISH (частина 2) на 12-му місяці, згідно з яким середня різниця 1,55 бала (95% ДІ 0,30-2,81;  $p=0,016$ ) у загальній оцінці за шкалою MFM 32 свідчить на користь ридипламу (Mercuri et al., 2022).

Аналіз загальних балів за шкалою MFM 32 засвідчив, що лікування ридипламом у межах дослідження SUNFISH (частина 2) сприяло збільшенню середнього показника проти початкового рівня до 24 міс., що значуще відрізнялося від прогресивного зниження, яке фіксували за зовнішнього застосування препарату порівняння.

Після 24 міс. лікування для більшої частки осіб, які отримували ридиплам, продемонстровано поліпшення або стабілізацію (зміна показника на  $\geq 3$  або  $\geq 0$  балів відповідно) загального показника за MFM проти зовнішнього препарату порівняння. Ці результати є додатковим підтвердженням довгострокової ефективності ридипламу в широкій популяції осіб зі СМА типів 2 і 3 порівняно з нелікованими пацієнтами.

#### Дихальна функція

Зміна ФЖЕЛ порівняно з прогнозованим значенням у досліджуваній популяції знижувався зі швидкістю, яка відповідає популяційним даним, що свідчить про відсутність індукованого ридипламом поліпшення цього показника (Trusco et al., 2021).

Такі результати спостерігали в одноцентровому дослідженні ефективності антисмислового олігонуклеотиду нусінерсену в 12 пацієнтів зі СМА типів 2 і 3 віком 4-12 років; це дослідження продемонструвало відсутність поліпшення ФЖЕЛ через 300 днів лікування (Heitschmidt et al., 2021).

Автори пояснюють цей результат пізнім початком застосування нусінерсену під час перебігу захворювання та браком доказів того, що препарат чинить вплив на контрактири, спричинені слабкістю периферичних м'язів при СМА (контрактури грудної клітки, що виникають після слабкості м'язів, є основною причиною обмеження рухів грудної клітки при нервово-м'язових захворюваннях). Брак поліпшення ФЖЕЛ порівняно з прогнозованим значенням, що спостерігали у дослідженні SUNFISH, акцентує на важливості безперервної підтримки дихальної функції.

#### Безпека

Профіль безпеки ридипламу після 24 міс. лікування відповідав результатам щодо безпеки після 12 міс. терапії. Кількість пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне серйозне НЯ, була стабільною протягом другого року лікування ридипламом (21%) порівняно з першим (20%).

І навпаки, серед пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, а потім перейшли на терапію ридипламом на 12-му місяці, кількість тих, хто повідомив про принаймні одне серйозне НЯ, зменшилася впродовж другого року дослідження, на тлі лікуванні ридипламом (до 5%) порівняно з першим роком, коли вони отримували плацебо (18%).

Початкові спостереження в подвійному сліпому періоді продемонстрували дещо вищу частоту тяжкої пневмонії у пацієнтів групи ридипламу (8%) проти групи плацебо (2%). Однак частота серйозної пневмонії не зросла у тих осіб, які перейшли на ридиплам на 12-му місяці (0%) порівняно з першим роком приймання плацебо (2%).

Крім того, захворюваність на пневмонію не зросла протягом другого року лікування ридипламом (7%) порівняно з першим роком лікування ридипламом (8%). Огляд лабораторних параметрів не виявив жодної токсичності, пов'язаної з ридипламом. Не виявлено також жодних клінічно значущих даних щодо безпеки пацієнтів, які відображали б потенційні ризики, раніше встановлені в доклінічних токсикологічних дослідженнях (вплив на епітеліальні тканини, токсичність щодо сітківки або гематологічні ефекти).

#### Висновки

Підсумовуючи, М. Oskoui et al. зазначають, що лікування ридипламом у широкій та клінічно неоднорідній популяції пацієнтів (дітей, підлітків і дорослих із пізнім початком СМА та різною тривалістю захворювання), сприяло тривалому

клінічно значущому поліпшенню рухової функції у 32% та її стабілізації у 58% пацієнтів, згідно із загальною оцінкою за шкалою MFM 32 на 24-му місяці. Це було підтверджено прогресивним поліпшенням показника за шкалою RULM – додаткового незалежного вимірювання рухової функції верхньої кінцівки, а також загальної оцінки за інструментом SMAIS-ULM, визначеної доглядальниками пацієнтів.

Поліпшення рухової функції, яке спостерігалось після 12 міс. лікування ридипламом, зберігалось або зростало через 24 міс., що підтверджує переваги довготривалого лікування ридипламом. Профіль безпеки після 24 міс. терапії відповідав тому, який раніше фіксували після 12 міс.

Отже, дані дослідження SUNFISH (частина 2) за 24 міс. демонструють клінічно значущі переваги ридипламу та підсилюють позитивний профіль співвідношення його користі та ризику під час лікування дітей, підлітків і дорослих із пізнім початком СМА.

#### Підготувала **Олександра Демецька**

M-UA-00000845

Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна»

Перед застосуванням препарату ридиплам уважно ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еврісді, затвердженою Наказом МОЗ України від 29.09.2022 № 1767. Реєстраційне посвідчення № UA/19668/01/01

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я

Повідомити про побічні явища під час лікування лікарським засобом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість лікарського засобу ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: <mailto:ukraine.safety@roche.com>  
Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: <mailto:ukraine.medinfo@roche.com>  
ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 03150, вул. Велика Васильківська, 139, 5-й поверх  
Тел.: +380 44 29 888 33; Факс: +380 44 29 888 34;  
e-mail: <mailto:kiev.office@roche.com>

<https://www.roche.ua>

## Інформація

# Новини МОЗ

## Психологічні послуги стають доступнішими для пацієнта. Що змінилося з початку повномасштабної війни?

У зв'язку з повномасштабною війною в українському суспільстві збільшився запит на психологічні послуги. Водночас українці стають більш поінформованими та менш упередженими щодо психологічної підтримки, частіше шукають допомоги у спеціалістів. Тож розповідаємо, що змінилося в системі охорони психічного здоров'я і де шукати допомоги.

Послуги з охорони психічного здоров'я в Україні стають все доступнішими. Тепер найближчий до пацієнта медик – сімейний лікар або педіатр – теж залучений до їх надання. Зокрема, він може визначити, чи потребує людина спеціалізованої допомоги, й скерувати до вузького спеціаліста. Також, якщо лікар «первинки» пройшов спеціальне навчання, він сам може надавати базові психологічні послуги пацієнтам.

### Сімейний лікар у системі охорони психічного здоров'я

Фахівці первинної ланки не виконують роль психотерапевта, психолога чи психіатра. Однак держава залучає їх, аби громадяни мали доступ до психологічної допомоги на ранньому етапі проблеми та могли отримати спеціалізовану медичну допомогу у разі необхідності.

Тож нині можна звернутися на первинну ланку надання медичної допомоги (далі – ПМД): до сімейного лікаря, терапевта, педіатра. Спеціаліст проведе скринінг на наявність розладів психіки та поведінки і, якщо пацієнту потрібна більш спеціалізована психологічна допомога, скерує до профільних фахівців у відділення психологічної реабілітації та у спеціалізовані психіатричні відділення.

Ці медичні працівники найбільш наближені до пацієнтів, тому залучення їх до надання послуг з охорони психічного здоров'я є одним із пріоритетів Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?» за ініціативою Олени Зеленської.

### Професійна підготовка лікарів «первинки»

Для того щоб лікарі ПМД мали необхідні знання і навички з охорони психічного здоров'я, впроваджуються різноманітні навчальні програми. Один із масштабних навчальних проєктів – онлайн-курс mhGAP «Ведення поширених психічних розладів на первинному рівні медичної допомоги із використанням керівництва mhGAP».

Після його проходження лікар може надавати допомогу пацієнтам із депресією, тривогою, посттравматичним стресовим розладом, суїцидальною поведінкою, вживанням психоактивних речовин тощо.

Тільки за цим онлайн-курсом протягом 2023 року навчено понад 10 тис. лікарів «первинки», а загалом на сьогодні курс опанували понад 26 тис. дотичних до сфери охорони здоров'я осіб.

Якщо ваш сімейний лікар або педіатр вашої дитини не пройшли навчання з ведення психічних розладів та не мають відповідних знань, ви можете звернутися до іншого лікаря в інший медзаклад\*.

### Новий пакет ПМГ

З початку повномасштабної війни сімейним лікарям доводилося частіше надавати послуги пацієнтам, особливо з числа внутрішньо переміщених осіб. Тож з листопада минулого року до Програми медичних гарантій було додано пакет медичних послуг «Супровід та лікування дорослих та дітей з психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Відповідно до нього сімейний лікар може здійснювати ранню діагностику та надавати базову психологічну допомогу кожному, хто цього потребує.

А саме:

- оцінювати психічний стан дорослих та дітей,
- надавати медичну та психологічну допомогу пацієнтам із розладами психіки,
- здійснювати фармакологічні й психосоціальні втручання, зокрема надавати короткострокову психологічну допомогу,
- проводити міжособистісну терапію, когнітивно-поведінкову терапію та консультування за методом розв'язання проблем тощо.

Усі ці послуги є безоплатними для пацієнта. Наразі вже 435 медзакладів України мають підписаний договір із Національною службою здоров'я України на цей пакет.

### Повний спектр послуг

Як і раніше, нині можна звернутися по допомогу до психолога, психотерапевта чи психіатра – безоплатно і без направлення. Це можна зробити у будь-якому медзакладі\*, який за договором з НСЗУ надає амбулаторну допомогу та має в штаті відповідного спеціаліста.

За результатами прийому сімейний лікар, психіатр або інший лікуючий лікар може направити до закладу, який має договір з НСЗУ на пакет «Стаціонарна психіатрична допомога». Пакет передбачає проведення діагностики і всіх необхідних лабораторних та інструментальних досліджень, і лікування, забезпечення ліками з Нацпереліку та препаратами, які забезпечуються іншими програмами, харчуванням в умовах стаціонару.

Після завершення стаціонарного етапу лікування пацієнта скерують на лікування в амбулаторних умовах або мобільною мультимедійною командою.

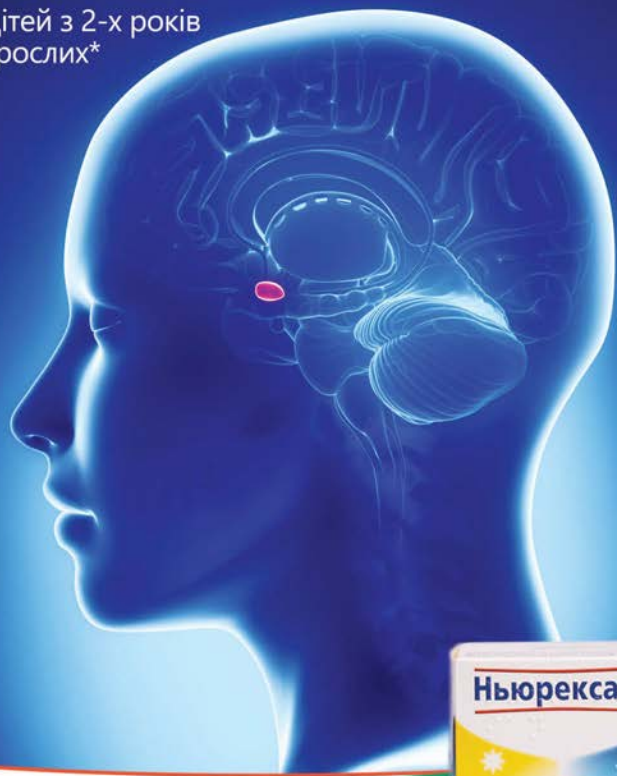
Загалом вимога наявності у медзакладі лікаря-психолога або лікаря-психотерапевта передбачена у 16 пакетах Програми медичних гарантій. Крім того, у лікарнях України введено посади психотерапевта і клінічного психолога.

\*Знайти заклад, у якому працює потрібний вам спеціаліст, допоможуть оператори контакт-центру НСЗУ за номером 16-77 або контакт-центру МОЗ за номером 0-800-60-20-19.



**Комплексний препарат при підвищеній нервовій збудливості та розладах сну**

Для дітей з 2-х років та дорослих\*



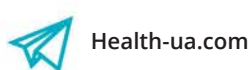
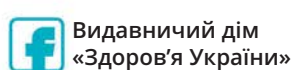
\* Дітям віком від 2 до 12 років застосовується після консультації лікаря.  
Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  
**НЬЮРЕКСАН®, таблетки.** РП. № UA/17415/01/01 від 17.05.2019 р. Склад: діючі речовини: Avena sativa D2 - 0,6 мг, Coffea arabica D12 - 0,6 мг, Passiflora incarnata D2 - 0,6 мг, Zincum isovalerianicum D4 - 0,6 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магію стearат. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. Побічні реакції: в окремих випадках повідомлялося про тимчасові шкірні реакції.  
Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 15.03.2023 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!



**З М І С Т**

**НЕВРОЛОГІЯ**

**Ефективність та безпека ризидипламу при лікуванні пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією типів 2 та 3** ..... 3

**Клінічні рекомендації щодо лікування дорослих онкологічних пацієнтів із тривожними та депресивними розладами** ..... 13

**Деменція: виклики, тенденції та стратегії у світі, що змінюється** ..... 18

**Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів після інсульту: діагностика та невідкладна терапія** ..... 21

**Ефективність есциталопраму за постінсультної депресії** ..... 24

**Комплексний підхід до лікування пацієнтів із неспецифічним болем у спині**  
В.М. Міщенко, В.К. Міщенко ..... 26

**Життя з деменцією: можливості сучасної терапії** ..... 30

**ПСИХІАТРІЯ**

**Довгострокова ефективність антипсихотичних препаратів у дорослих із гострою фазою шизофренії** ..... 10

**Ефективність препарату Ньюрексан щодо стрес-індукованих змін функціонування мигдалини в стані спокою: кореляція з особистісною тривожністю** ..... 17

**Діагностика й лікування біполярного афективного розладу на первинній ланці медичної допомоги** ..... 32

**Сучасні перспективи терапії пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом** ..... 34

**МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ**

**Діабет та інсульт: взаємозв'язок, ризики та профілактика ускладнень** ..... 8

**Коморбідність серцево-судинних захворювань і когнітивних порушень** ..... 28

**Синдром гіперпролактинемії на тлі застосування антипсихотиків** ..... 35

## 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. Пасєнікова**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- 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. Феценко**, д. мед. н., проф., академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотрії 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](http://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 «ПРИНТ-ІНК»  
03162 Київ, вул. Зодчих, 50-А, офіс 1

Підписано до друку: червень 2023 р.  
Замовлення № 0224  
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 підтвержений 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](mailto: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](mailto:podpiska@health-ua.com)

ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830   Пр/ПІА 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»   МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштової 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.)	..... р.	..... р.
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830   Пр/ПІА 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»   МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштової 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.)	..... р.	..... р.

Касир

Касир

# Діабет та інсульт: взаємозв'язок, ризики та профілактика ускладнень

**Інсульт є основною причиною смерті та тривалої втрати працездатності в усьому світі. Цукровий діабет (ЦД) пов'язаний із підвищенням ризиком серцево-судинних (СС) ускладнень, зокрема інсульту. Пацієнти із ЦД мають у 1,5-2 рази вищий ризик інсульту, що зростає пропорційно тривалості цієї ендокринної патології. Своєю чергою, належне лікування ЦД та інших судинних чинників ризику може сприяти зменшенню тяжкості наслідків інсульту та знижувати ризик повторного гострого порушення мозкового кровообігу. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті O. Mosenzon et al. «Diabetes and stroke: what are the connections?» видання J Stroke (2023 Jan; 25 (1): 26-38), присвяченої аналізу цієї проблеми.**

## Цукровий діабет як чинник ризику інсульту

Як зазначають дослідники, 2019 року інсульт став причиною 6,55 млн смертей і сьогодні лишається другою причиною смерті у світі (GBD, 2019; WHO, 2022). Окрім високої смертності, гостре порушення мозкового кровообігу пов'язане з високим рівнем захворюваності: 2019 року у світі зафіксовано 12,2 млн випадків інсульту, що свідчить про невпинне зростання показників захворюваності на інсульт упродовж останніх 30 років. Профілактика інсульту потребує комплексного управління модифікованими чинниками ризику, що охоплюють артеріальну гіпертензію (АГ), гіперліпідемію, куріння, ожиріння, сидячий спосіб життя, а також ЦД (O'Donnell et al., 2019; Visseren et al., 2021). Дані епідеміологічних досліджень продемонстрували, що ЦД є незалежним чинником ризику інсульту (Peters et al., 2014; Liao et al., 2015; Liu et al., 2021; Lopez-de-Andres et al., 2021).

Близько 537 млн дорослих віком 20-79 років живуть із хронічною гіперглікемією. Кількість таких пацієнтів до 2030 року може зрости до 643 млн, а до 2045-го – до 783 млн. Понад 1,5 млн смертей щороку безпосередньо пов'язані з діабетом. Так, упродовж останніх кількох десятиліть як кількість випадків, так і поширеність ЦД демонструють тенденцію до зростання (WHO, 2022). Діабет може призвести до різних мікро- та макро-судинних ускладнень, зокрема до інсульту, а також може співіснувати з іншими кардіометаболічними чинниками ризику, які незалежно підвищують ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. Відомо, що в осіб із ЦД ризик інсульту підвищується приблизно вдвічі порівняно з тими, хто не має діабету, із додаванням похибки на вік (Emerging Risk Factors Collaboration, 2010). Крім того, пацієнти з хронічною гіперглікемією мають гірші постінсультні результати та більший ризик рецидиву інсульту порівняно з особами без діабету (Sun et al., 2009; Eriksson et al., 2012; Zhang et al., 2021). Водночас ці ризики можуть різнитися залежно від статі, причому більший ризик спостерігається серед жінок, ніж чоловіків.

Поширеність ЦД серед пацієнтів з усіма типами гострого порушення мозкового кровообігу становить 28%, при цьому його частота є вищою в осіб з ішемічним інсультом (33%) порівняно з геморагічним (26%) (Lau et al., 2019). Серед пацієнтів з ішемічним інсультом пацієнти з ЦД за віком порівняно молодші та мають більше супутніх захворювань, ніж з інсультом без діабету (Echouffo-Tcheugui et al., 2018).

Встановлено, що тривалість діабету незалежно пов'язана з ризиком ішемічного інсульту. Як зазначають дослідники, ризик інсульту зростає на 3% щороку та потроюється у осіб, які страждають на діабет  $\geq 10$  років, порівняно з тими, хто не має ЦД (Vanejee et al., 2012).

Кілька механізмів можуть пояснити зв'язок між тривалістю діабету та інсультом, зокрема підвищений ризик атеросклеротичних уражень і серйознішу ендотеліальну дисфункцію зі збільшенням тривалості хронічної гіперглікемії. Ожиріння, що є поширеним супутнім захворюванням у пацієнтів із ЦД, також може призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок впливу на метаболізм (порушення балансу між вазоконстрикторами і вазодилататорами, чинниками стимуляції та інгібування росту, проатерогенними й антиатерогенними чинниками, а також прокоагулянтними та антикоагулянтними) (Petrie et al., 2018). Артеріальна гіпертензія часто виникає в осіб із діабетом і супроводжується іншими чинниками, як-от мікросудинні захворювання, метаболічні порушення, фіброз судин і вегетативна дисфункція, що призводять до застійної серцевої недостатності та збільшують ризик розвитку інсульту (Chen et al., 2016). Попри зв'язок між більшою тривалістю ЦД і підвищеним ризиком гострого порушення мозкового кровообігу, пов'язані з діабетом ускладнення (зокрема, інсульт) можуть бути наявними вже на момент встановлення діагнозу ЦД.

## Патофізіологічний зв'язок між діабетом та інсультом

Як зображено на рисунку, ішемічний інсульт може бути наслідком трьох основних поширених причин – атеросклерозу великих артерій, захворювання дрібних судин головного мозку і серцевої емболії, а також низки менш поширених чинників (Kamel et al., 2017; Pasi, 2020).

## Атеросклероз великих артерій

Відомо, що атеросклероз шийних і внутрішньочерепних артерій є однією з основних причин ішемічного інсульту і призводить до артеріальної емболії та порушення дистальної перфузії (Yaghi, 2019). ЦД як 1-го, так і 2-го типів вважається незалежним чинником ризику прискореного розвитку атеросклерозу. Дисліпідемія, гіперглікемія та резистентність до інсуліну зумовлюють низку фізіологічних змін, зокрема утворення атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), кінцевих продуктів глікації та активації прозапальних цитокінів, що чинять вплив на артеріальну стінку. Внаслідок чого відбувається атеросклеротичне ураження. Запалення також відіграє ключову роль у розвитку атеросклеротичної бляшки; посилення запальної відповіді часто спостерігається у пацієнтів із діабетом, про що свідчить підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ), чутливого маркера системного запалення (van Sloten et al., 2020).

## Церебральна судинна дисфункція

Зокрема, церебральну мікросудинну дисфункцію фіксують як у пацієнтів із ЦД, так і в тих, хто має предіабет. Це свідчить про те, що процеси, які стоять за церебральною формою синдрому вегетативної дисфункції (СВД), відбуваються ще до виявлення початкових ознак діабету. Власне, порушення церебрального мікроциркуляторного русла можуть ставати підґрунтям розвитку лакунарного та геморагічного інсульту. За оцінками, церебральний СВД наявний близько у 25% пацієнтів з ішемічним інсультом (незалежно від діагностованого ЦД) (Pasi et al., 2020).

Вважається, що гіперглікемія, ожиріння, резистентність до інсуліну та артеріальна гіпертензія є основними чинниками церебральної мікросудинної дисфункції, пов'язаної з діабетом (van Sloten et al., 2020). Крім того, за підвищеної жорсткості артеріальної стінки, яка є поширеним явищем при ЦД, дрібні судини головного мозку зазнають аномальних пульсацій потоку, що також може погіршувати перебіг церебрального СВД. Жорсткість артерій при ЦД може бути наслідком патологічних змін у судинному руслі, як-от знижена біодоступність оксиду азоту, посилений окиснювальний стрес, хронічне низькорівневе запалення, підвищений тонус симпатичної системи і зміна типу або структури еластину та/або колагену в артеріальних стінках (Chen et al., 2016).

Посилений окиснювальний стрес і запалення тісно корелюють і призводять до мікросудинної ендотеліальної дисфункції, яка також, імовірно, є початковим «рушієм» розвитку СВД. O. Mosenzon et al. наголошують, що мікроальбумінурія є ускладненням ЦД та асоційована з маркерами дисфункції мікросудинного ендотелію, як-от чинник росту ендотелію судин, молекула внутрішньоклітинної адгезії 1-го типу і молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу (van Sloten et al., 2020).

## Серцева емболія

Фібриляція передсердь (ФП) є підтверженою причиною кардіоемболічного інсульту (Kamel et al., 2017). Сучасна модель механізмів інсульту при ФП має складну природу; вважається, що це комплексний процес ремоделювання передсердь (кардіоміопатія передсердь), ознакою якого є ФП, що призводить до підвищеного ризику кардіоемболічного інсульту (Goette et al., 2021).

Загалом пацієнти із ЦД 2-го типу мають на 35% вищий ризик ФП порівняно із загальною популяцією (Seyed Ahmadi et al., 2020). Точні механізми підвищення ризику

ФП за ЦД потребують подальшого дослідження. Дослідники зауважують, що підвищені рівні активних форм кисню та/або кінцевих продуктів глікації за діабету є тригерами електричних, структурних і вегетативних чинників ремоделювання у передсердях (Bohne et al., 2019).

## Гіперглікемія як предиктор несприятливих результатів при інсульті

Підвищення рівня глюкози в крові є поширеним явищем на ранніх стадіях інсульту. Гіперглікемію, яку визначають як рівень глюкози в крові  $>6,0$  ммоль/л (108 мг/дл), виявляють у двох третин усіх підтипів ішемічного інсульту в госпіталізованих пацієнтів (Kruy et al., 2010).

Зв'язок між наслідками гострого порушення мозкового кровообігу та гіперглікемією є двояким: хоча високий рівень глюкози в крові може зумовлювати несприятливі наслідки вогнищевих або генералізованих порушень мозкової функції, тяжкий ішемічний інсульт також може бути причиною постінсультної гіперглікемії.

Тобто в основі виникнення гострої гіперглікемії після ішемічного інсульту можуть бути два основні механізми:

- генералізована стресова реакція, яка охоплює стимуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, спричиняючи підвищення рівня глюкокортикоїдів і активацію симпатичної вегетативної нервової системи;
- посилення відповіді імунної системи, внаслідок чого виникає резистентність до інсуліну після інсульту.

Це додатково підтверджується даними щодо збільшення тяжкості інсульту з підвищенням ступеня гіперглікемії (Maida et al., 2022). Є результати, які підтверджують, що гостра гіперглікемія при ішемічному інсульті може бути пов'язана з несприятливими наслідками (Capes et al., 2001). Такий зв'язок ще виразніший, якщо гіперглікемія зберігається впродовж перших кількох днів після початку гострого ішемічного інсульту. Попри це, жорсткий контроль рівня глюкози під час гострого ішемічного інсульту не сприяє поліпшенню клінічних результатів (Johnston et al., 2019).

Кореляція між гострою гіперглікемією після гострого порушення мозкового кровообігу та небажаними наслідками не залежить від інших предикторів несприятливого клінічного прогнозу, як-от вік, тяжкість інсульту або обсяг ураження внаслідок вогнищевих або генералізованих порушень мозкової функції (Fuentes et al., 2009).

Взаємозв'язок між гіперглікемією та гіршими наслідками після інсульту підтверджує більшим ушкодженням головного мозку внаслідок порушення реканалізації, зниження реперфузії, посилення реперфузійного ураження та, ймовірно, прямого пошкодження тканин.

## Постінсультні наслідки у пацієнтів із діабетом

Більшість досліджень продемонструвала, що пацієнти з інсультом і ЦД мають гірші результати після гострого порушення мозкового кровообігу порівняно з тими, хто його переніс, але не страждав на діабет (Olaiya et al., 2021). Смертність після виписки зі стаціонару є вищою у пацієнтів з ішемічним інсультом і ЦД порівняно з особами без діабету (MacDougal et al., 2018). Середня виживаність є нижчою у пацієнтів із будь-яким типом інсульту (ішемічним або геморагічним) і діабетом порівняно з особами без ЦД. Але напевно чи можна пояснити вищу смертність і нижчу виживаність у пацієнтів із ЦД лише тяжкістю інсульту. Загалом тривалість перебування у стаціонарі довша для осіб з інсультом, які страждають на ЦД, порівняно з тими, хто не має цієї ендокринної патології. Дані метааналізу продемонстрували значно вищий ризик рецидиву інсульту в осіб із попереднім ішемічним інсультом, які страждали на ЦД, порівняно з тими, хто не мав діабету (Zhang et al., 2021).

Проте O. Mosenzon et al. наголошують, що немає зв'язку між рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) і ризиком рецидиву інсульту. Є докази того, що ЦД пов'язаний із погіршенням когнітивних функцій після інсульту. Постінсультні когнітивні порушення виникають часто; у 25-30% осіб, які пережили ішемічний інсульт, розвивається негайне чи відстрочене когнітивне порушення судинної природи або судинна деменція (Kalagia et al., 2016). До того ж пацієнти із ЦД 2-го типу мають нижчу когнітивну здатність через 3-6 міс. після ішемічного інсульту порівняно з особами без ЦД (Lo et al., 2020). Хоча механізм взаємодії інсульту й ЦД щодо погіршення когнітивних



функцій не з'ясований, дослідники припускають, що запальні процеси, пов'язані з діабетом, можуть посилювати ішемічне ушкодження головного мозку (Shukla et al., 2017). Діабет може призводити до первинної судинної та нейродегенеративної патології, яка зумовлює зниження когнітивних функцій (van Sloten et al., 2020). Контроль чинників ризику судинних захворювань, зокрема діабету, вважається важливим для зменшення тягаря когнітивної дисфункції після інсульту.

### Профілактика інсульту в осіб із цукровим діабетом або предіабетом

Профілактика інсульту потребує управління модифікованими чинниками ризику через зміну способу життя та фармакологічне / хірургічне лікування (Kleindorfer et al., 2021). Так, інтенсивне втручання щодо декількох чинників ризику суттєво зменшує частоту виникнення першого інсульту, а також кількість повторних цереброваскулярних подій в осіб із ЦД 2-го типу (Gaede et al., 2019). За даними когортного дослідження за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу без атеросклеротичного СС захворювання (АССЗ) в анамнезі, 5-річний ризик першого ішемічного інсульту знизився приблизно вдвічі протягом 1996–2015 рр. (Gyldenkerne et al., 2022). Це зниження ризику збіглося з помітним збільшенням використання препаратів для профілактики СС подій, зокрема статинів та антигіпертензивних засобів. Неврологи зазвичай приділяють увагу лікуванню ФП, каротидного стенозу, гіпертензії та гіперліпідемії у пацієнтів, які перенесли інсульт, але часто нехтують діабетом. Своєю чергою, підвищення обізнаності щодо необхідності лікування діабету може бути дуже корисним, особливо в контексті нещодавніх доказів на підтримку зниження ризику інсульту завдяки застосуванню цукрознижувальних препаратів (Benn et al., 2021; Sattar et al., 2021).

Якщо пацієнт має ЦД в анамнезі та вже приймає цукрознижувальні препарати на момент розвитку інсульту, важливо оцінити, чи можна додатково оптимізувати лікування діабету. Для осіб, які не мають ЦД в анамнезі, настанови Американської кардіологічної асоціації / Американської асоціації інсульту (AHA / ASA, 2021) щодо вторинної профілактики інсульту рекомендують виконувати скринінг на предіабет / діабет із визначенням рівня HbA1c та оральний тест на толерантність до глюкози або на рівень глюкози в крові натще після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) (Kleindorfer et al., 2021).

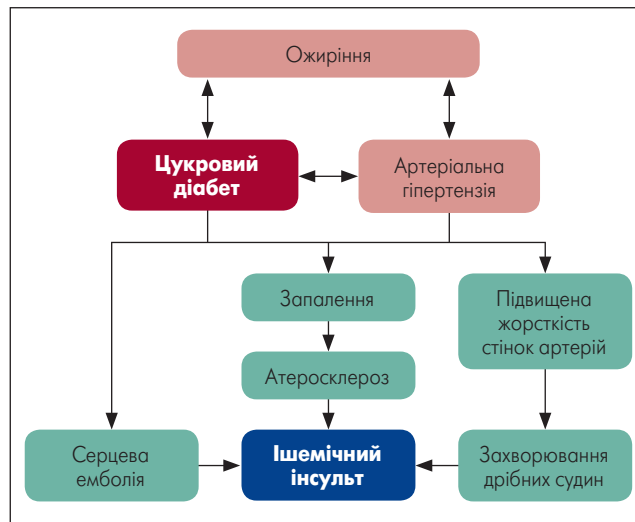
Попри те, що гостра та хронічна гіперглікемія пов'язана зі збільшенням частоти і захворюваності на інсульт, інтенсивне зниження рівня глюкози не запобігає макросудинним подіям. Хоча продемонстровано, що багатофакторний підхід до контролю рівня глюкози, артеріального тиску (АТ) і ліпідів разом із застосуванням інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, статинів та ацетилсаліцилової кислоти (у відповідних клінічних випадках) зменшує ризик як мікросудинних, так і СС ускладнень діабету (Gaede et al., 2016).

Так, після 21-річного періоду спостереження підтверджено, що цей багатофакторний підхід знижує ризик першого та повторного інсульту (Gaede et al., 2019). Є також інші докази на користь того, що застосування специфічних цукрознижувальних агентів – агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1) і представника класу тіазолідиндіонів піоглітазону – може зменшувати ризик інсульту (Benn et al., 2021).

### Докази зниження ризику інсульту в разі застосування протидіабетичних засобів

Нині для лікування діабету доступна велика кількість класів неінсулінових цукрознижувальних засобів, зокрема АР ГПП-1, тіазолідиндіони, інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2), інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4), препарати сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди та інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази. Вивчення ефективності деяких із цих препаратів у дослідженнях наслідків СС подій засвідчило їхню перевагу щодо ефективності та безпеки порівняно з плацебо. Зокрема, низка препаратів класів ІНЗКТГ-2 та АР ГПП-1 сприяли зниженню ризику серйозних СС подій у великих дослідженнях і рекомендовані міжнародними настановами (Buse et al., 2020; Sattar et al., 2021).

Також продемонстровано нейтральність тіазолідиндіонів щодо серйозних СС подій, але ці препарати можуть мати переваги щодо профілактики інсульту (Kernan et al., 2016). Як зазначають дослідники, ІДПП-4 не мали позитивного впливу на результати СС подій, а докази щодо дії сульфонілсечовини, метформіну, меглітинідів та інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази обмежені та суперечливі (Patoulias et al., 2021). Терапія базальним інсуліном мала нейтральний ефект щодо СС подій, зокрема інсульту (Rados et al., 2021).



**Рисунок. Потенційні патофізіологічні механізми, за яких цукровий діабет може призвести до ішемічного інсульту**

Адаптовано за O. Mosenzon et al. Diabetes and stroke: what are the connections? J Stroke. 2023 Jan; 25 (1): 26-38.

### Комбінована первинна та вторинна профілактика інсульту

За результатами метааналізу даних рандомізованих контрольованих досліджень із застосуванням цукрознижувальних засобів тривалістю >12 міс., більшість таких методів лікування не чинили помітного впливу на ризик інсульту, за винятком тіазолідиндіонів і АР ГПП-1 (Benn et al., 2021). Відношення ризику інсульту становило 0,85 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,77-0,94;  $p=0,002$ ) для АР ГПП-1 та 0,82 (95% ДІ 0,69-0,98;  $p=0,025$ ) для тіазолідиндіонів, тоді як для інших цукрознижувальних засобів не отримано статистично значущих доказів впливу на ризик гострого порушення мозкового кровообігу. Серед п'яти досліджень ефективності тіазолідиндіонів, дані яких включено до метааналізу, у чотирьох вивчали застосування піоглітазону і в одному – розиглітазону. Ризик інсульту в цьому індивідуальному дослідженні підвищувався при застосуванні розиглітазону порівняно з контрольною терапією. Дані метааналізу масштабних досліджень СС наслідків у пацієнтів із ЦД 2-го типу продемонстрували статистично значуще зниження ризику летального або нефатального інсульту на 15-17% при застосуванні АР ГПП-1 порівняно з плацебо, без значних відмінностей щодо отриманих результатів (Sattar et al., 2021).

### Вторинна профілактика інсульту

Ефективність піоглітазону вивчали в межах вторинної профілактики гострого порушення мозкового кровообігу в дослідженні IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke), яке засвідчило, що серед осіб, які нещодавно перенесли ішемічний інсульт або ТІА та мали резистентність до інсуліну, але не діабет, ризику летального / нелетального інсульту або інфаркту міокарда (ІМ) були нижчими для тих, хто отримував піоглітазон, порівняно з плацебо (Kernan et al., 2016).

У дослідженні PROactive також вивчали вплив піоглітазону на макросудинні наслідки у пацієнтів із ЦД 2-го типу і було виявлено незначне зниження ризику інсульту (Dormandy et al., 2005). Однак ретроспективний аналіз даних пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі продемонстрував, що застосування піоглітазону значуще знижувало ризик повторного інсульту (Wilcox et al., 2007). Нині у жодному клінічному випробуванні не вивчали ефективність ІНЗКТГ-2 або АР ГПП-1 для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із діабетом як первинний результат. Ретроспективні аналізи результатів досліджень LEADER і SUSTAIN6, у межах яких оцінювали ефективність ліраглутиду і семаглутиду відповідно для пацієнтів із ЦД та гострим порушенням мозкового кровообігу / ІМ в анамнезі, не виявили суттєвого зниження ризику нелетального інсульту порівняно з плацебо (Verma et al., 2018). Тож є потреба у проведенні рандомізованих досліджень, які мають бути присвячені оцінюванню впливу цих цукрознижувальних засобів на вторинну профілактику інсульту.

### АР ГПП-1 та піоглітазон: користь для серцево-судинної системи

АР ГПП-1 мають мультисистемні ефекти, які сприяють поліпшенню реакції підшлункової залози на їжу, затримці спорожнення шлунка та збільшенню відчуття ситості. Вони знижують рівень глюкози в крові, масу тіла та АТ (Nauck et al., 2017). Результати масштабних досліджень СС наслідків підтвердили, що більшість АР ГПП-1 знижують ризик СС подій серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають високий серцево-судинний ризик або АССЗ в анамнезі

(Sattar et al., 2021). Сприятливий вплив АР ГПП-1 на СС результати охоплює зниження рівня HbA1c, холестерину ЛПНЩ, високочутливого СРБ, АТ, маси тіла, співвідношення альбумін / креатинін у сечі, але не обмежується цим (Nauck et al., 2021). Втім, інтенсивний глікемічний контроль, досягнутий за допомогою препаратів, відмінних від АР ГПП-1 або піоглітазону, не мав значного впливу на випадки гострого порушення мозкового кровообігу в пацієнтів із ЦД 2-го типу (Benn et al., 2021). Це свідчить, що сприятливий вплив АР ГПП-1 на зниження частоти інсульту не є результатом лише контролю глікемії. На додаток до глікемічних ефектів піоглітазон чинить потенційно сприятливий вплив на запалення, розподіл жирових відкладень, ліпідний і білковий обмін та функцію ендотелію судин. Так, у дослідженні IRIS описано, що піоглітазон знижує ризик інсульту / ІМ порівняно з плацебо (Kernan et al., 2016). Хоча остаточно не встановлено, як саме цей агент зменшує ризик судинних подій, однак його переваги неможливо пояснити виключно ефектом класу тіазолідиндіонів, оскільки розиглітазон асоціюється з підвищеним ризиком СС подій порівняно з плацебо (Benn et al., 2021).

### Клінічні рекомендації щодо профілактики інсульту

Цукрознижувальні агенти ІНЗКТГ-2 і АР ГПП-1 рекомендовано в міжнародних клінічних практичних настановах щодо лікування пацієнтів із ЦД та СС захворюваннями (Buse et al., 2020). Так, за настановами Американської діабетичної асоціації (ADA, 2022) рекомендовано АР ГПП-1 або ІНЗКТГ-2 як класи препаратів із продемонстрованою користю щодо запобігання ризику серйозних СС подій у пацієнтів із ЦД 2-го типу та встановленим АССЗ (або кількома чинниками ризику АССЗ), незалежно від контролю рівня глюкози та використання метформіну. Настави Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) рекомендують використовувати АР ГПП-1 або ІНЗКТГ-2 з доведеними перевагами для пацієнтів із ЦД 2-го типу та АССЗ – для зменшення СС та/або кардіоренальних наслідків (Visseren et al., 2021). У настановах АНА / ASA (2021) щодо вторинної профілактики гострого порушення мозкового кровообігу рекомендовано пацієнтам з ішемічним інсульту або ТІА, які також мають ЦД, додавати до схеми лікування діабету цукрознижувальні агенти з доведеною СС користю (наприклад, тіазолідиндіони, АР ГПП-1 або ІНЗКТГ-2), щоб зменшити ризик майбутніх серйозних СС подій, зокрема інсульту (Kleindorfer et al., 2021).

На відміну від даних для піоглітазону та АР ГПП-1, результати досліджень СС наслідків терапії ІНЗКТГ-2 не підтвердили специфічний вплив на інсульт, хоча для деяких препаратів цього класу продемонстровано зниження ризику серйозних СС подій і значне зниження серцево-судинної смертності й частоти госпіталізацій через серцеву недостатність (McGuire et al., 2021).

### Висновки

Результати епідеміологічних досліджень засвідчили, що ЦД є чинником ризику гострого порушення мозкового кровообігу. Існує кілька патофізіологічних механізмів, за якими діабет призводить до ішемічного інсульту, як-от атеросклероз великих артерій, церебральний синдром вегетативної дисфункції та серцева емболія. ЦД пов'язаний не лише з підвищеним ризиком гострого порушення мозкового кровообігу, але й з гіршими результатами в післяінсультний період порівняно з тими, хто не має діабету. Хоча гіперглікемія при інсульті також є предиктором несприятливих наслідків після гострого стану порівняно з нормоглікемією, інтенсивне зниження рівня глюкози за гострої фази після інсульту не сприяє поліпшенню стану пацієнтів, які перенесли вогнище або генералізоване порушення мозкової функції.

Для зниження частоти інсульту і його рецидивів необхідний комплексний вплив на всі модифіковані чинники судинного ризику, а індивідуальна стратегія лікування має бути адаптована, зважаючи на супутні захворювання пацієнта. Лікування ЦД у пацієнтів з інсульту потребує не лише контролю рівня глюкози, оскільки він не асоційований зі зниженням ризику гострого порушення мозкового кровообігу. Цукрознижувальні засоби, зокрема агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та піоглітазон, можуть мати переваги щодо профілактики інсульту, що підтверджено їхньою дією на СС систему незалежно від контролю глікемії.

На думку O. Mosenzon et al., неврологам слід ознайомитися з перевагами цукрознижувальних препаратів, що сприятиме залученню цих засобів до стратегії профілактики інсульту в пацієнтів із ЦД.

Підготувала **Олександра Демецька**

# Довгострокова ефективність антипсихотичних препаратів у дорослих із гострою фазою шизофренії

Більшість випробувань ефективності антипсихотичних препаратів (АП) у пацієнтів із гострою фазою шизофренії тривають лише кілька тижнів, але зазвичай курс терапії є набагато довшим. Метою мережевого метааналізу, здійсненого S. Leucht et al., було перевірити довгострокову ефективність АП першого й другого поколінь на підставі даних досліджень тривалістю щонайменше 6 місяців. Основні результати – вплив на зміну загальної симптоматики шизофренії; проаналізовано також низку вторинних результатів. Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації S. Leucht et al. «Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis» у виданні World Psychiatry (2023 Jun; 22 (2): 315-324).

Шизофренія – це психічний розлад, який, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, потрапляє до двадцятки основних причин інвалідності і вражає близько 1% населення (Vos et al., 2012). АП є основою лікування шизофренії. Хоча за гострих епізодів часто необхідні курси АП тривалістю кілька місяців (а потім їх часто продовжують приймати як засоби підтримувальної терапії), більшість досліджень ефективності АП є короткочасними: середня тривалість за гострої фази шизофренії становить 6 тижнів, а максимальна – 13 тижнів (Huhn et al., 2019).

Таку невідповідність між звичайним перебігом розладу та тривалістю досліджень його основного лікування

піддавали справедливій критиці (Thornley and Adams, 1998). Певні побічні ефекти АП, як-от збільшення ваги, можуть накопичуватися із часом, і тому їх можна адекватно оцінити лише у довготривалих дослідженнях. Висновки щодо ефективності метааналізів, основаних на даних короткострокових досліджень, також можуть бути упередженими. Як зазначають дослідники, деякі препарати – як-от оланзапін, кветіапін і клозапін – мають сильну спорідненість із рецепторами гістаміну, блокування яких призводить до седатції (Correll, 2010).

Це може мати вплив на оцінку фактичної антипсихотичної ефективності. Оскільки початкова седатція часто

слабшає, коли пацієнти звикають до ліків, тривалі дослідження за участю осіб із початковою гострою фазою хвороби, на думку S. Leucht et al., мають достовірніше відображати справжню ефективність АП.

Підсумовані в інших мережевих метааналізах результати довгострокових досліджень, присвячених запобіганню рецидивам, не можуть заповнити зазначену вище прогалину, оскільки отримані для пацієнтів, які досягли стабілізації під час приймання АП упродовж кількох місяців перед рандомізацією. Власне, побічні ефекти вже могли досягати плато на початку таких досліджень, і як наслідок могли бути оцінені повторні загострення симптомів (рецидиви), а не їх зменшення.

S. Leucht et al. вважають, що бракує ланки, яка є дослідженням редукції симптомів і побічних ефектів у довготривалих рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), проведених за участю пацієнтів із гострою фазою шизофренії. Тому їхньою метою було заповнити згадану прогалину завдяки проведенню мережевого метааналізу ефективності та переносимості АП, який охоплював лише дані РКД тривалістю від 6 місяців за участю пацієнтів із гострим епізодом захворювання.

## Матеріали та методи дослідження

Отримані результати було оформлено відповідно до рекомендацій щодо бажаних елементів звітності для систематичних оглядів і метааналізів (PRISMA). Метааналіз уміщував дані досліджень за участю дорослих із початковими гострими симптомами шизофренії (або шизофреноподібного / шизоафективного розладу), присвячених вивченню ефективності АП другого покоління, доступних у Європі та США, а також низки АП першого покоління (як-от бенперидол, хлорпромазин, клопентиксол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, локсапін, моліндон, пенфлуридол, перазин, перфеназин, пімозид, сульпірид, тіорідазин, тіотиксен, трифлуоперазин і зуклопентиксол). Власне, АП були представлені у всіх доступних лікарських формах (препарати для ін'єкцій тривалої дії, LAI), крім засобів для внутрішньом'язових ін'єкцій короткої дії (оскільки загалом їх використовують за екстрених ситуацій). Як зазначають дослідники, у включених дослідженнях застосовували гнучке дозування, оскільки дози титрували до оптимальних для окремих пацієнтів. Випробування із застосуванням фіксованих дозувань охоплювали дані щодо доз від цільових до максимальних, відповідно до Міжнародного консенсусного дослідження дозування АП (Gardner et al., 2010). Якщо використовували кілька дозувань, результати для окремих груп усереднювали за допомогою відповідних методів.

Основним результатом була зміна загальної симптоматики шизофренії, виміряна за такими інструментами, як шкала оцінювання позитивних і негативних симптомів (PANSS), коротка психіатрична оцінювальна шкала (BPRS) та інших. Вторинними результатами були дані щодо: припинення лікування з усіх причин; зміни позитивних, негативних симптомів і ознак депресії; якості життя, соціального функціонування, збільшення ваги, застосування протипаркінсонічних препаратів, акатизії, рівня пролактину в сироватці крові, подовження інтервалу QTc і седатції.

Для мережевого метааналізу застосовували частотний підхід (пакет netmeta R). Величину ефекту для постійних результатів, отриманих за шкалою, розглядали як стандартизовану середню різницю (СтСР). Середні різниці (СР) використовували щодо збільшення ваги, рівня пролактину в сироватці крові та подовження інтервалу QTc; відношення шансів (ВШ) – для дихотомічних результатів. Усі отримані значення представлено з 95% довірчими інтервалами (ДІ).

Відносні ефекти лікування оцінювали порівняно з препаратом, який застосовували у більшості досліджень (оланзапін). Ефекти лікування інтерпретували, зважаючи на оцінки середніх значень і діапазон 95% ДІ, уникаючи таких термінів, як «статистично значущий» та інших способів дихотомізації результатів на підставі значень *p*. Для поліпшення інтерпретації кінцеві результати, оцінені ВШ, перетворено на відносні ризики (ВР) із використанням відповідних результатів у групах застосування оланзапіну.

Достовірність доказів для первинного результату оцінювали за допомогою системи CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis), яка дає змогу класифікувати впевненість у результатах на високу, помірну, низьку та дуже низьку (Nikolakoroulou et al., 2020). Для цього було встановлено мінімальну відповідну СтСР±0,1.

# Еголанза

О Л А Н З А П І Н

ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ



## СКЛАД

### ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28



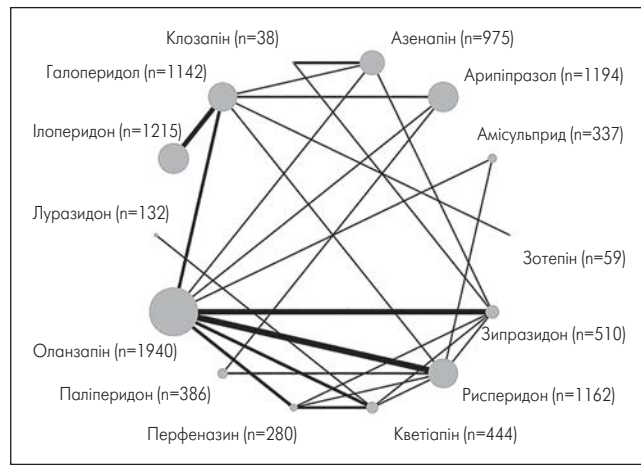
«Ми створюємо своє життя силою свого вибору»

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.





Примітка. У дужках вказано кількість учасників випробувань.

**Рис. 1. Зміна загальної симптоматики (первинний результат) у вигляді мережевого графіка**

Адаптовано за S. Leucht et al. «Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis». *World Psychiatry*. 2023 Jun; 22 (2): 315-324.

## Результати дослідження

До метааналізу включено дані 45 досліджень (загалом 11 тис. 238 учасників), 41 із яких було подвійним сліпим, а чотири – сліпими. Середня тривалість досліджень становила 42 тижні (міжквартильний діапазон [МКД]: від 26 до 52). Середній вік учасників – 37,2 року (МКД: від 35,2 до 39,1); 40% були жінки.

У РКД вивчали ефективність амісульприду, арипіпразолу, азенапін, хлорпромазину, клозапін, флуфеназину, флуспірлену, галоперидолу, ілоперидону, локсапін, луразидону, оланзапін, паліперидону, пенфлуридолу, перфеназину, пімозиду, кветіапін, рисперидону, тіоридазину, тіотиксену, трифлуоперазину, зипразидону, зотепіну та плацебо.

Щодо АП першого покоління доступні дані лише для незначної кількості учасників, за винятком галоперидолу та перфеназину (для всіх інших – <100 учасників; щодо тіотиксену було відомо, що його з будь-яких причин припинили приймати 105 учасників).

## Первинний результат: зміна загальної симптоматики

Загалом 23 дослідження за участю 9 тис. 814 учасників, у яких вивчали ефективність 14 АП, були доступні для мережевого метааналізу первинного результату: зміни загальної симптоматики.

На рисунку 1 представлено мережевий графік, який демонструє зміни загальної симптоматики, а на рисунку 2 – результати мережевого метааналізу (кількісні показники).

Як зазначають дослідники, оланзапін був у середньому ефективнішим, ніж зипразидон (СтСР=0,37; 95% ДІ 0,26-0,49), азенапін (СтСР=0,33; 95% ДІ 0,21-0,45), ілоперидон (СтСР=0,32; 95% ДІ 0,15-0,49), паліперидон (СтСР=0,28; 95% ДІ 0,11-0,44), галоперидол (СтСР=0,27; 95% ДІ 0,14-0,39), кветіапін (СтСР=0,25; 95% ДІ 0,12-0,38), арипіпразол (СтСР=0,16; 95% ДІ 0,04-0,28) і рисперидон (СтСР=0,12; 95% ДІ 0,03-0,21).

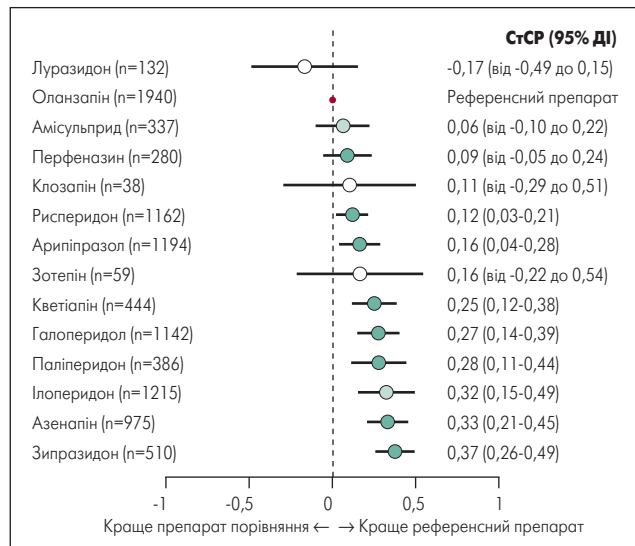
Так, 95% ДІ для оланзапін порівняно з арипіпразолом і рисперидоном свідчать про можливість отримання незначущих ефектів. Відмінності між застосуванням оланзапін і луразидону, амісульприду, перфеназину, клозапін і зотепіну були незначними або невизначеними.

За подальшими результатами мережевого метааналізу, а також даними попарних метааналізів, луразидон, амісульприд, перфеназін, рисперидон і арипіпразол були в середньому ефективнішими, ніж деякі інші препарати, зі значеннями 95% ДІ, які роблять протилежні ефекти малоімовірними (достовірність доказів цих порівнянь – від помірно до дуже низької). Флуфеназін, флуспірлен, пімозид, локсапін і хлорпромазін були виключені з мережевого аналізу.

Під час аналізу чутливості результати істотно не змінилися. Коли дані досліджень, які виконав виробник оланзапін, були виключені, відмінності застосування оланзапін порівняно з рисперидоном, арипіпразолом, галоперидолом та ілоперидоном більше не були очевидними, оскільки 95% ДІ передбачали можливість отримання протилежних ефектів (але напрям цих відмінностей залишався таким, як і за основного аналізу).

## Припинення лікування з усіх причин

Дані щодо припинення лікування з усіх причин на підставі результатів 26 РКД (загалом 8 тис. 882 учасників) свідчать, що оланзапін був кращим за флуфеназін (ВР=2,00; 95% ДІ 1,44-2,28), пімозид (ВР=1,93; 95% ДІ 1,04-2,32), кветіапін (ВР=1,55; 95% ДІ 1,35-1,72), флуспірлен (ВР=1,53; 95% ДІ 0,36-2,30), тіотиксен (ВР=1,51; 95% ДІ 1,07-1,88), паліперидон (ВР=1,47; 95% ДІ 1,29-1,65), азенапін (ВР=1,46; 95% ДІ 1,31-1,60), зипразидон (ВР=1,44;



Примітки: у дужках вказано кількість учасників випробувань; СтСР – стандартизована середня різниця; ДІ – довірчий інтервал; кольори означають ступінь достовірності доказів згідно з системою CINeMA (темно-зелений – помірна, світло-зелений – низька, білий – дуже низька).

**Рис. 2. Форест-діаграма, що відображає зміну загальної симптоматики (первинний результат)**

Адаптовано за S. Leucht et al. «Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis». *World Psychiatry*. 2023 Jun; 22 (2): 315-324.

95% ДІ 1,29-1,58), галоперидол (ВР=1,44; 95% ДІ 1,29-1,58), зотепін (ВР=1,41; 95% ДІ 0,95-1,82) і перфеназін (ВР=1,27; 95% ДІ 1,08-1,46). Амісульприд, арипіпразол і рисперидон також перевершували деякі інші АП.

## Позитивні та негативні симптоми

Результати щодо позитивних і негативних симптомів, основані на даних 14 РКД (загалом 6 тис. 155 учасників) були подібними до загальних симптомів.

Щодо редукції позитивних симптомів оланзапін був ефективнішим, ніж хлорпромазін (СтСР=0,51; 95% ДІ 0,09-0,93), зипразидон (СтСР=0,37; 95% ДІ 0,21-0,54), паліперидон (СтСР=0,32; 95% ДІ 0,12-0,52), азенапін (СтСР=0,27; 95% ДІ 0,14-0,41), зотепін (СтСР=0,19; 95% ДІ від -0,19 до 0,56) та арипіпразол (СтСР=0,18; 95% ДІ 0,05-0,31). Даних щодо застосування перфеназину, клозапін та ілоперидону нині бракує. Результати одного дослідження, яке не увійшло до мережевого аналізу, свідчать, що луразидон сприяв редукції позитивних симптомів ефективніше, ніж кветіапін (Loebel et al., 2013).

Щодо негативних симптомів, то оланзапін був дієвішим, ніж хлорпромазін (СтСР=2,35; 95% ДІ 1,84-2,87), зипразидон (СтСР=0,33; 95% ДІ 0,17-0,50), галоперидол (СтСР=0,27; 95% ДІ 0,14-0,40), азенапін (СтСР=0,22; 95% ДІ 0,08-0,35) і рисперидон (СтСР=0,21; 95% ДІ 0,07-0,34). Даних щодо перфеназину, клозапін та ілоперидону бракує. Хлорпромазін найменше сприяв редукції симптомів, але результати базувалися на даних одного невеликого дослідження лише з 50 учасниками (Singam et al., 2011).

## Симптоми депресії

Мережевий метааналіз даних щодо впливу на симптоми депресії виконували на підставі результатів 11 РКД (загалом 6 тис. 686 учасників). Більшість результатів були недостовірними відповідно до 95% ДІ. Луразидон був ефективнішим за низку інших препаратів, але ці висновки впливають зі згаданого вище єдиного РКД, у якому його порівнювали з кветіапін, а решта доказів були непрямыми (Loebel et al., 2013).

## Якість життя та соціальне функціонування

Результати восьми РКД (загалом 2 тис. 949 учасників) не дали змоги виявити чітких відмінностей щодо впливу на якість життя. Так, за даними п'яти РКД (загалом 1 тис. 390 учасників), не виявлено чітких відмінностей щодо впливу на соціальне функціонування.

## Збільшення маси тіла

Щодо впливу на цей показник спостерігалася гетерогенність від низького до помірного ступеня (загальний коефіцієнт тау = 1,05), а мережевий аналіз на підставі даних 16 РКД (загалом 7 тис. 542 учасники) був непослідовним (12,5% непослідовних порівнянь; тест на взаємодію дизайн-лікування:  $p=0,0002$ ). Тому автори представили лише результати попарного метааналізу даних порівняння застосування оланзапін з іншими АП.

Оланзапін спричиняв значніше збільшення маси тіла, ніж усі інші АП. Значення СР коливалися від -4,58 кг (95% ДІ від -5,33 до -3,83) проти зипразидону до -3,90 кг (95% ДІ від -6,73 до -1,08) проти перфеназину, -3,76 кг (95% ДІ від -4,89 до -2,63) проти кветіапін, -3,37 кг (95% ДІ від -7,21 до -0,47) проти галоперидолу, -3,30 кг (95% ДІ від -4,20 до -2,40) проти азенапін, -3,16 кг (95% ДІ від -4,06 до -2,26)

проти арипіпразолу, -2,37 (95% ДІ від -3,70 до -1,03) проти рисперидону та -2,30 кг (95% ДІ від -3,35 до -1,25) проти амісульприду.

## Противпаркінсонічні препарати

Дані 14 РКД (загалом 7 тис. 794 учасники) вчені аналізували щодо частоти використання противпаркінсонічних препаратів. Зокрема, арипіпразол (ВР=0,71; 95% ДІ 0,54-0,96) і кветіапін (ВР=0,56; 95% ДІ 0,29-1,04) перевершували оланзапін за цим показником. Зотепін (ВР=0,92; 95% ДІ 0,43-1,85;  $n=59$ ) приблизно так само асоціювався з використанням противпаркінсонічних препаратів, як оланзапін, тоді як амісульприд (ВР=1,32; 95% ДІ 0,90-1,89), рисперидон (ВР=1,57; 95% ДІ 1,27-1,94), паліперидон (ВР=1,59; 95% ДІ 1,13-2,18), зипразидон (ВР=1,59; 95% ДІ 1,11-2,23), перфеназін (ВР=1,63; 95% ДІ 1,07-2,40), галоперидол (ВР=2,35; 95% ДІ 1,87-2,92) і азенапін (ВР=3,05; 95% ДІ 1,51-5,10) були пов'язані із частішим їх застосуванням.

## Акатизія

За даними 16 РКД (загалом 7 тис. 916 учасників), приймання таких АП, як паліперидон (ВР=0,82; 95% ДІ 0,50-1,48), амісульприд (ВР=0,95; 95% ДІ 0,54-1,69), кветіапін (ВР=1,03; 95% ДІ 0,58-1,79) та арипіпразол (ВР=1,09; 95% ДІ 0,78-1,52) було пов'язане з приблизно таким самим ризиком акатизії, як і терапія оланзапін. Рисперидон (ВР=1,32; 95% ДІ 0,96-1,81), перфеназін (ВР=1,34; 95% ДІ 0,76-2,30), зипразидон (ВР=1,43; 95% ДІ 0,97-2,06), галоперидол (ВР=2,39; 95% ДІ 1,72-3,27), азенапін (ВР=2,57; 95% ДІ 1,54-4,12) і луразидон (ВР=4,69; 95% ДІ 1,21-11,01) були пов'язані з вищим ризиком акатизії. Результати щодо застосування рисперидону, перфеназину та зипразидону були невизначеними, оскільки значення 95% ДІ залишали деяку ймовірність отримання протилежного ефекту. Зокрема, 95% ДІ для луразидону порівняно з оланзапін був дуже широким. Результати щодо терапії флуфеназином, трифлуоперазином, тіотиксеном й тіоридазином було виключено з мережевого метааналізу.

## Рівень пролактину в сироватці крові

Результати мережевого метааналізу даних десяти РКД (загалом 5 тис. 152 учасники) були непослідовними (20% непослідовних петель; загальний коефіцієнт тау = 6,15; тест на взаємодію дизайн-лікування:  $p=0,001$ ). За даними попарних метааналізів, кілька препаратів асоціювалися з нижчими середніми рівнями пролактину, ніж оланзапін: арипіпразол (СР=-8,89 нг/мл, 95% ДІ від -14,87 до -2,91), азенапін (СР=-4,00 нг/мл, 95% ДІ від -7,68 до -0,32) і кветіапін (СР=-3,20, 95% ДІ від -6,81 до 0,41). Зипразидон (СР=2,36; 95% ДІ від -0,75 до 5,48), перфеназін (СР=6,50; 95% ДІ 2,42-10,58), галоперидол (СР=7,36; 95% ДІ 0,52-14,20) і рисперидон (СР=30,50; 95% ДІ 19,36-41,65) були пов'язані з вищими середніми рівнями пролактину, ніж оланзапін.

## Подовження інтервалу QTc

У мережевому метааналізі даних семи РКД (загалом 4 тис. 60 учасників) паліперидон (СР=-2,22 мсек, 95% ДІ від -7,13 до 2,68), рисперидон (СР=-0,12 мсек, 95% ДІ від -3,94 до 3,69), азенапін (СР=0,40 мсек, 95% ДІ від -1,83 до 2,63), перфеназін (СР=0,68 мсек, 95% ДІ: від -4,10 до 5,46) і зипразидон (СР=0,71 мсек, 95% ДІ від -1,98 до 3,39) асоціювалися з таким самим середнім подовженням інтервалу QTc, як і оланзапін. Значення для амісульприду (СР=5,00 мсек, 95% ДІ від -1,81 до 11,81), кветіапін (СР=5,18 мсек, 95% ДІ 0,55-9,81) і луразидону (СР=8,38 мсек, 95% ДІ від -0,03 до 16,79) були трохи більшими, але 95% ДІ для них були широкими та передбачали можливість отримання протилежних ефектів для луразидону й амісульприду. Дані щодо застосування арипіпразолу та галоперидолу виключено з мережевого метааналізу.

## Седация

Мережевий метааналіз даних 16 РКД (загалом 8 тис. 96 учасників) не виявив чітких відмінностей між АП, оскільки результати майже для всіх препаратів продемонстрували широкі 95% ДІ. Єдиним винятком був арипіпразол, пов'язаний із меншим ризиком седативності, ніж оланзапін (ВР=0,58; 95% ДІ 0,38-0,86) та кілька інших препаратів. Дані щодо застосування флуфеназину, флуспірлену, хлорпромазину, тіоридазину та тіотиксену виключено з мережевого метааналізу.

## Обговорення

S. Leucht et al. зауважують, що більшість випробувань ефективності АП у пацієнтів із гострою фазою шизофренії тривають лише шість тижнів, хоча ці препарати зазвичай необхідно приймати набагато довше. Зокрема, дослідження, присвячені профілактиці рецидивів у пацієнтів

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 10

із ремісією або стабільним станом, не можуть заповнити цю прогалину, оскільки вони проводяться за участю пацієнтів з іншою фазою хвороби, у них отримують різні результати, а їхній дизайн зазвичай передбачає відміну препаратів (Ostuzzi et al., 2022; Schneider-Thoma et al., 2022).

Мережевий метааналіз, якому присвячена обговорювана публікація, охоплював дані пацієнтів із гострою фазою шизофренії на початковому етапі, яких згодом спостерігали щонайменше впродовж шести місяців.

Основний отриманий результат полягав у тому, що оланзапін є ефективнішим за інші АП першого та другого покоління (із показниками СтСР від дуже малих [0,12 проти рисперидону] до малих і середніх [0,37 проти зипразидону]), та асоціюється з найнижчою частотою припинення лікування з усіх причин. Результати були стійкими щодо аналізу чутливості (якщо виключали дослідження, виконані виробником оланзапіну, деякі відмінності не були чіткими, але їхній напрям залишався таким самим, як і за основного аналізу). З іншого боку, за результатами попарного метааналізу, вплив оланзапіну на збільшення маси тіла був вищим, ніж у всіх інших АП, із СР у діапазоні від -4,58 кг (порівняно із зипразидоном) до -2,30 кг (порівняно з амісульпридом).

Оланзапін був одним із найефективніших препаратів у нещодавніх мережевих метааналізах даних короткотермінових досліджень гострої фази та довготермінових досліджень, присвячених запобіганню рецидивам (Huhn et al., 2019; Schneider-Thoma et al., 2022). Він також був дієвим за інші АП у кількох дослідженнях, які тривали від 14 до 22 тижнів (Dossenbach et al., 2004; Tran et al., 1999), і отже, не були

включені ні до поточного мережевого метааналізу даних тривалих досліджень гострої фази, ні до попереднього аналізу результатів короткотермінових РКД за участю пацієнтів із гострою фазою шизофренії (Huhn et al., 2019). Перевага цього препарату над іншими АП була також очевидною за даними трьох масштабних досліджень тривалістю 6 місяців, які не включено до поточного метааналізу, оскільки виконувалися за участю пацієнтів, у яких переважали ознаки депресії або негативні симптоми (Buchanan et al., 2012; Kinon et al., 2006). Отже, оланзапін є особливо ефективним АП за різних етапів лікування шизофренії.

Проте різниця між оланзапіном і рисперидоном щодо зміни загальної симптоматики була статистично значущою, але невеликою (СтСР=0,12), а відмінності між оланзапіном і амісульпридом і перфеназином не були значущими (СтСР 0,06 і 0,09 відповідно). Луразидон отримав вищу (незначно) позицію, ніж оланзапін, за загальною ефективністю (рис. 2). Однак його було досліджено лише в одному РКД, у якому він перевершував кветіапін (Loebel et al., 2013). Різниця щодо його ефективності порівняно з іншими препаратами, крім кветіапіну, повністю отримана за непрямыми доказами, і достовірність цих результатів часто була дуже низькою.

Тож S. Leucht et al. вважають, що за поточними й попередніми даними, рисперидон та амісульприд наразі можна вважати найкращими альтернативами оланзапіну щодо ефективності у пацієнтів із шизофренією.

Як зазначають дослідники, результати аналізу побічних ефектів збігаються з отриманими раніше (Huhn et al., 2019; Ostuzzi et al., 2022; Schneider-Thoma et al., 2022). Зокрема, рисперидон і паліперидон зумовлюють найбільше підвищення рівня пролактину, а часткові агоністи

дофаміну мають найменший вплив на цей показник. Високопотенційні АП першого покоління, як-от галоперидол, викликають більшість екстрапірамідних побічних реакцій. Основною проблемою, пов'язаною з терапією оланзапіном, є збільшення ваги (значніше, ніж за приймання усіх АП, із якими його порівнюють). Цей побічний ефект є особливо актуальним, оскільки коморбідний із серцево-судинними подіями та здатний збільшувати смертність у довгостроковій перспективі (Fleischhacker et al., 2008). Тому оланзапін не є препаратом, який можна беззастережно рекомендувати всім пацієнтам, а у разі його призначення необхідно здійснювати моніторинг серцево-судинних чинників ризику, а також вживати контрзаходів щодо збільшення маси тіла. Для допоміжного приймання метформіну отримано найкращі докази в Кокранівському огляді, а зміни способу життя, як-от дієта та фізична активність, також були визнані ефективними (Agarwal et al., 2022; Bradley et al., 2011).

**Висновки**

Підсумовуючи отримані результати, S. Leucht et al. дійшли висновку, що оланзапін є ефективнішим, ніж низка інших антипсихотичних препаратів, у довгостроковому лікуванні хворих із гострою фазою шизофренії. Дослідники також зазначають, що високу ефективність препарату слід збалансувати з ризиком збільшення маси тіла. Крім того, під час застосування оланзапіну доцільним є моніторинг серцево-судинних чинників ризику, а також дотримання відповідних профілактичних заходів.

Підготувала **Наталія Купко**



**Інформація**

**Новини МОЗ**

**Психологічні послуги мають бути доступними, якісними та безоплатними**

Саме це завдання лежить в основі пріоритетного проекту МОЗ «Охорона психічного здоров'я у структурі медичної допомоги», яке Віктор Ляшко представив на розширеному засіданні Міжвідомчої координаційної ради з питань охорони психічного здоров'я та надання психологічної допомоги особам, які постраждали внаслідок збройної агресії РФ проти України (далі – засідання МКР).

За даними дослідження компанії «Градус», проведене у вересні 2022 року, понад 70% українців відчувають стрес або сильну знервованість. Крім того, нині понад 90% наших громадян мають хоча б один із симптомів тривожних розладів. Розвиток ментальних порушень має значний вплив на продуктивність людей і громад та економіку загалом. Втрати від проблем, пов'язаних із психічним здоров'ям, можуть сягати 4-5% ВВП. Відтак, коли говоримо про відновлення людини, що нерозривно пов'язане зі сферою психічного здоров'я, це має пряий вплив на відновлення економіки та країни загалом. На державному рівні є чітке розуміння важливості цього питання, разом із тим піклування про ментальне здоров'я має бути серед пріоритетів для кожного українця.



Саме про подальшу розбудову якісної системи надання послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки йшлося на засіданні МКР «Всеукраїнська програма ментального здоров'я «Ти як?»: статус, план дій, виконання». «Війна чинить вплив на загальний психічний стан українців. Разом із тим ми маємо високий рівень стигматизації та часто приділяємо недостатньо уваги своєму психічному стану. Водночас ми розуміємо, що ментальне здоров'я українців, нарівні з фізичним, є невіддільною частиною здоров'я загалом. Саме тому питання його збереження є надважливим. Піклуючись про ментальне здоров'я, ми плекаємо нашу стійкість, – зауважив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко. – Ми поставили собі за мету вдосконалити систему надання психологічної допомоги. І ми вже це робимо – задля того, щоб психологічні послуги були доступними, якісними та безоплатними для всіх, хто їх потребує».

Пріоритетний проект МОЗ України «Охорона психічного здоров'я у структурі медичної допомоги» має на меті розбудову спроможності первинної та спеціалізованої (амбулаторної) ланок медичної сфери надавати доступні, своєчасні, якісні та безоплатні послуги з психічного здоров'я.

Для реалізації цього було визначено першочергові кроки – дорожню карту проекту.

Серед інших кроків, зокрема, міністр назвав такі:

- масштабування навчання mhGAP;
- інформування пацієнтів та зниження стигми в медичному середовищі;
- оновлення клінічного маршруту пацієнта та карти планового перенаправлення;
- упровадження гарантованого пакета послуг на первинному та вторинному / амбулаторному рівнях меддопомоги та динамічне вдосконалення;
- перегляд тарифу та обсягу послуги за пакетом;

- розроблення та впровадження пакета послуг на вторинному/амбулаторному рівнях;
- налагодження взаємодії первинного і вторинного рівнів та інтеграція з сервісами у громаді, напрацювання ефективних алгоритмів перенаправлення пацієнтів.

Від реалізації проекту МОЗ пацієнти матимуть конкретні та відчутні переваги, як-от, наприклад, психологічна підтримка сімейного лікаря та доступність послуги за місцем проживання. Для цього активно здійснюється навчання медпрацівників основ психологічної допомоги. Так, упродовж червня 2022 – квітня 2023 року навчання mhGAP пройшли понад 10 тис. сімейних лікарів і 13 тис. інших фахівців. А до кінця цього року, згідно з планами, онлайн-навчання пройдуть 15 тис. (60%) сімейних лікарів і 20 тис. інших фахівців. Ще 1500 сімейних лікарів пройдуть навчання mhGAP офлайн. Плани на період до кінця 2024 року: понад 70% навчених фахівців і побудова спроможної мережі із 1000 законтракованих із НСЗУ закладів.

Реновація системи надання психосоціальної послуги відбувається під гаслом міжвідомчої єдності та скоординованості. Адже компонента ментального здоров'я – повсюдна, однаково важлива і в освітній, і в соціальній сфері, і в секторі безпеки та оборони, і у сфері культури. Психосоціальна послуга має бути поруч із людиною – у кабінеті сімейного лікаря, школі, ЦНАПі, центрі зайнятості, податковій, поліції, центрі соціальних служб тощо.

Під час засідання МКР також розглянули проект постанови Кабінету Міністрів України «Про утворення центрів підтримки цивільного населення в умовах збройного конфлікту». Крім того, свої пріоритетні проекти у сфері охорони психічного здоров'я представили інші міністерства.

Ці пріоритетні проекти міністерств – як пазли, що створюють ланцюжок усієї системи психосоціальної послуги, надаючи людині всеохоплююче супроводження.

З погляду на актуальність проблематики, участь у заході взяла також прем'єр-міністр України Денис Шмигаль та перша леді Олена Зеленська, інші представники української влади та представники українських бюро ООН, USAID, BOO3, ЮНІСЕФ (онлайн).

Аудит ресурсів чинної системи надання послуг у сфері психічного здоров'я проведено у межах Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?», ініційованої Оленою Зеленською.

Mental Health Gap Action Programme – флагманська програма, що розроблена та впроваджується в Україні BOO3 за підтримки Міністерства охорони здоров'я України та Національної служби здоров'я України. Вона спрямована на залучення неспеціалізованих із психічного здоров'я кадрів (наприклад, сімейних лікарів) до надання допомоги пацієнтам із психічними розладами – для підвищення їх доступу до послуг з охорони психічного здоров'я.

Саме для того, щоб полегшити маршрут пацієнта та зробити психологічну допомогу максимальною доступною для тих, кому вона потрібна, було розроблено та запущено глобальну програму підготовки сімейних лікарів mhGAP.



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

# Клінічні рекомендації щодо лікування дорослих онкологічних пацієнтів із тривожними та депресивними розладами

**Висока поширеність тривожних та депресивних розладів серед когорти онкологічних пацієнтів часто недооцінюється. Зокрема, для підвищення ефективності застосування психотерапевтичних і психофармакологічних методів лікування тривожних і депресивних розладів у цій популяції осіб Європейське товариство медичної онкології (ESMO, 2023) розробило відповідні клінічні практичні рекомендації. До вашої уваги представлено огляд цих рекомендацій, викладених у публікації L. Grassi et al., ESMO Guidelines Committee «Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline» видання ESMO Open (2023; 8 (2): 101155).**

Тривога та депресія є найпоширенішими психологічними симптомами в онкологічних пацієнтів, незалежно від стадії захворювання, локалізації первинного вогнища раку та фази лікування. Ці симптоми можуть варіювати від непатологічних станів (як-от заклопотаність, занепокоєння, відчуття невизначеності, смутку та підвищення рівня безнадійності) до специфічних психіатричних синдромів (тобто тривожних та депресивних розладів).

Власне, саме останні пов'язані зі значним дистресом і вираженою втратою працездатності, низькою якістю життя, посиленням фізичних симптомів (зокрема, болю або нудоти), поганою прихильністю до лікування, підвищеним ризиком самогубства (в осіб із депресією), гіршим прогнозом і вищою смертністю (Caruso et al., 2017; Wang et al., 2020).

Клініцистам важливо розуміти різницю між непатологічними флуктуаціями в тривожних або депресивних станах (які не є інтенсивними і являють собою короточасні емоційні реакції на життєві виклики) та більш специфічними й значущими психопатологічними станами (як-от тривожні та/або депресивні розлади).

Спектр висококоморбідних синдромів можна класифікувати за критеріями Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) 11-го перегляду (оновлений розділ «Розлади психіки, поведінки або нейророзвитку») та Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів п'ятого переглянутого видання (DSM-5-TR).

Представлені клінічні практичні рекомендації, як зазначають їх розробники, містять сучасний, оснований на доказових даних підхід до оцінювання та лікування тривожних і депресивних розладів як спектра психічних порушень у дорослих онкологічних пацієнтів.

## Захворюваність і поширеність

Тривожні й депресивні розлади дуже поширені серед загальної популяції. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, на 2015 рік 264 млн (3,6%) осіб у світі страждали на депресивні розлади, а 322 млн (4,4%) — на тривожні розлади (WHO, 2017).

Останніми роками показники захворюваності й поширеності стрімко зростали. Так, 2020 року додатково зафіксовано 53,2 млн (95% довірчий інтервал [ДІ] 44,8-62,9) випадків розвитку великого депресивного розладу (ВДР) та 76,2 млн (95% ДІ 64,3-90,6) випадків тривожних розладів у світі порівняно з показниками до пандемії коронавірусної хвороби (COVID)-19 (COVID-19 Mental Disorders Collaborators Global prevalence and burden, 2021). Тягар цих захворювань стає все важливішою світовою проблемою (Hertman et al., 2019).

Вважається, що тяжка депресія є основною причиною інвалідності, випереджаючи серцево-судинні захворювання (ССЗ) та рак (Friedrich, 2017).

Отже, депресія, що супроводжує онкологічне захворювання, робить стан пацієнтів надзвичайно тяжким.

У багатьох дослідженнях вивчали поширеність тривожних і депресивних станів у пацієнтів амбулаторій онкологічних центрів, стаціонарів, закладів паліативної допомоги на різних етапах діагностування раку та лікування, із різними локалізаціями пухлин.

Здебільшого симптоми оцінювали за допомогою валідованих інструментів самооцінювання, як-от госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), шкала депресії Бека (BDI), опитувальник щодо здоров'я пацієнта (PHQ). Хоча такі заходи виявилися цінними інструментами скринінгу тривожних і депресивних розладів у хворих на рак, напівструктуровані діагностичні інтерв'ю є «золотим стандартом» під час пошуку конкретного діагнозу депресії та різних специфічних форм тривоги.

Наявні також дослідження, у яких вивчали точність інструментів самооцінювання через порівняння їх із результатами інтерв'ю на підставі критеріїв МКХ або DSM

(Grassi et al., 2018; Wu et al., 2020). Скринінг на наявність тривожних та депресивних розладів у хворих на рак є важливою складовою, оскільки ці стани рідко виявляють хірурги чи онкологи, а таких пацієнтів нечасто скеровують до спеціалізованих психіатричних або психоонкологічних служб (Passik et al., 1998; Keller et al., 2004).

Якщо депресію не лікувати, вона може мати серйозні негативні наслідки для одужання цієї популяції осіб та їхнього фізичного, психологічного та соціального функціонування (Kissane, 2014; Grassi and Riba, 2020).

У дослідженні за участю понад 20 тис. пацієнтів із раком, серед тих, у кого діагностовано ВДР (n=1538; 7,5% вибірки), 1130 (73%) не отримували жодного потенційно ефективного лікування депресії. Лише 370 (24%) приймали антидепресанти (АД) у мінімальній ефективній або вищій дозі та лише 74 (5%) оглянув фахівець із психічного здоров'я (Walker et al., 2014).

## Тривога

Тривога є нормальною, потенційно адаптивною реакцією в ситуаціях, які сприймаються як загрозові, але стає клінічною проблемою, коли вона всепроникна, а її тяжкість і тривалість перевищують нормальні очікування. У кількох дослідженнях із великими вибірками онкопацієнтів, у межах яких оцінювали тривогу на різних стадіях захворювання за допомогою інструментів самооцінки (як-от HADS, 7-пунктовий опитувальник з оцінювання генералізованого тривожного розладу [GAD-7], шкала тривоги Спілбергера—Ханіна [STAI]), повідомлялося про її поширеність 12-25%, а серед пацієнтів із раком підшлункової залози та легенів, у жінок та осіб молодшого віку цей показник був вищим (Brintzenhofe-Szoc et al., 2009; Zabora et al., 2001; Linden et al., 2012).

За результатами метааналізу даних 10071 осіб з онкологічними захворюваннями в онкогематологічних установах 14 країн і 4007 пацієнтів у семи країнах в умовах паліативної допомоги, частота тривожних розладів становить близько 10% (Mitchell et al., 2011). Про схожі результати повідомлялося в інших оглядах і метааналізах. Так, у проведеному в Німеччині дослідженні за участю понад 2 тис. онкопацієнтів за допомогою психіатричного інтерв'ю МКХ-10 для будь-яких тривожних розладів виявлено 4-тижневий рівень поширеності 11,5%, 12-місячний рівень поширеності 15,8% і рівень поширеності протягом життя 24,1% (Mehnert et al., 2014; Kuhnt et al., 2016).

На жаль, клінічні дані про тривалість специфічних тривожних розладів у хворих на рак обмежені. Попри те, що це не є офіційним психіатричним діагнозом, страх прогресування захворювання (fear of progression, FoP) у пацієнтів із раком під час активного лікування та його рецидиву (fear of cancer recurrence, FCR) у тих, хто переміг хворобу, також є серйозними клінічними станами, пов'язаними з тривожними розладами, зумовленими онкопатологією. Страх і занепокоєння щодо можливості рецидиву або прогресування захворювання є одними з найпоширеніших проблем і незадоволених потреб тих, хто пережив рак. Зокрема, серед них 40-50% повідомляють про помірний або тяжкий рівень FCR (Simard et al., 2013).

Хоча певний рівень занепокоєння може бути адаптивним, більш інтенсивні епізоди FCR можуть ставити під загрозу психологічне функціонування та погіршувати якість життя, посилювати тривогу, спричиняти порушення сну та призводити до розвитку депресії (Lebel et al., 2016).

Страх смерті, частково пов'язаний із FCR, теж слід вважати важливим клінічним станом, особливо у пацієнтів наприкінці життя, а також у тих, хто вижив (Sharpe et al., 2018; Soleimani et al., 2020). Втім, цей стан може бути як нормальною реакцією щодо власної смерті, так і патологічним, як і інші форми тривоги.

Нелегке завдання для пацієнтів наприкінці життя, які отримують паліативну допомогу, полягає в тому, щоб збалансувати два конфліктні стани: бути залученими та отримувати задоволення від того, що залишається в житті, усвідомлюючи при цьому погіршення свого фізичного стану та неминучу смерть. Частка пацієнтів із пізньою стадією раку, які страждають від тривожних думок про смерть, становить до 80%, а якщо дистрес є серйозним (близько 25% осіб), це може бути пов'язано з деморалізацією, залежністю, депресією, страхом страждання, бажанням швидкої смерті та проханнями про евтаназію (Grossman et al., 2018).

## Депресія

За оцінками вчених, на депресію страждає приблизно кожен четвертий онкопацієнт, імовірність її розвитку в них у 3 рази вища, ніж у загальній популяції (Hartung et al., 2017). Депресія може виникати за будь-якої стадії хвороби, а також у тих, хто переміг рак (Niedzwiedz et al., 2029). Результати дослідження, у межах якого оцінювали депресію за допомогою інструментів самооцінювання, підтвердили її поширеність від 5% до >40%.

Так, за даними згаданого вище дослідження в Німеччині повідомлялося про 4-тижневий загальний рівень поширеності 6,5% для будь-якого розладу настрою (тобто ВДР і дистимії, оцінених за допомогою психіатричного інтерв'ю МКХ-10) і 11,1% — для розладів адаптації (із тривожним або депресивним настроєм). Для будь-якого розладу настрою рівень поширеності за 12 місяців становив 12,5%, а впродовж життя — 20,5% (Mehnert et al., 2014; Kuhnt et al., 2016).

Деморалізацію — клінічно значущий аспект психічного здоров'я, який феноменологічно відрізняється від ВДР, — не додано як формальний психіатричний діагноз до критеріїв МКХ або DSM, але вона чинить дуже негативний вплив на якість життя (Grassi and Nanni, 2016).

Так, за даними специфічних структурованих інтерв'ю (наприклад, Діагностичні критерії психосоматичних досліджень) або шкал самооцінювання (наприклад, Шкала оцінювання деморалізації), поширеність клінічних рівнів деморалізації в онкопацієнтів сягає 25-30% (Tecuta et al., 2015; Robinson et al., 2015; Tang et al., 2015).

Крім того, доведено, що і тривожний, і депресивний стани перешкоджають дотриманню схеми лікування, а останній також пов'язаний із гіршим прогнозом і коротшою тривалістю життя пацієнтів із раком (Arrieta et al., 2013; Walker et al., 2021).

## Чинники ризику

### Тривога

Багато чинників ризику тривожних розладів в онкопацієнтів є схожими на такі за депресивного розладу, а змішані стани тривоги та депресії можуть бути більш поширеними, ніж кожен із цих станів окремо (Brintzenhofe-Szoc et al., 2009). Чинники ризику тривожних розладів у популяції осіб з онкологічними захворюваннями охоплюють: гостру фазу після діагностування раку, що загрожує життю; більш прогресуючу та тривалішу хворобу, безробіття, молодший вік, більшу кількість фізичних симптомів, виконання хімотерапії, порушення соціального та когнітивного функціонування, неналежний комплаєнс і незадовільну комунікацію з медпрацівниками (Mitchell et al., 2013).

Хоча передраковий анамнез тривоги може бути чинником ризику тривожних розладів, пов'язаних з онкозахворюванням, укладачі рекомендацій зазначають, що 2/3 пацієнтів із раком, які повідомляють про симптоми тривоги, не мають такого анамнезу (Arch et al., 2020).

FCR частіше фіксують у пацієнтів жіночої статі, молодшого віку, а також у тих, хто отримував хіміо- або променеву терапію, або зазнав невдачі у лікуванні (Lebel et al., 2017; Yang et al., 2017).

Зокрема, до чинників ризику страху смерті належать жіноча стать, безробіття, низькі доходи й менша готовність до закінчення життя (Soleimani et al., 2020). Доступ до ресурсів охорони здоров'я також може відігравати певну роль у виникненні тривоги після розвитку раку. Поширеність тривожних розладів в онкопацієнтів може

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

бути вищою в країнах із низьким і середнім рівнями доходу, ніж із високими (Walker et al., 2021).

### Депресія

Зазвичай депресія в онкопацієнтів виникає внаслідок складної взаємодії індивідуальних, соціальних, пов'язаних із хворобою та лікуванням чинників ризику та захисних агентів. Каскадний ефект цих взаємодіючих елементів називають «кінцевим загальним шляхом дистресу» (Rodin et al., 2009).

Індивідуальні чинники ризику розвитку депресії в разі раку охоплюють молодший вік, жіночу стать, розлади настрою в минулому, зловживання психоактивними речовинами або інші психіатричні захворювання, брак належної соціальної підтримки та нижчий соціально-економічний статус (Wang et al., 2020).

Серед психологічних чинників ризику відносний брак прихильності, низька самооцінка та брак відчуття сенсу й мети (Caruso et al., 2017).

Як зазначають дослідники, поширеність депресії вища у пацієнтів із раком підшлункової залози (у яких вона може передувати встановленню діагнозу), легенів або щитоподібної залози, пацієнтів молодшого віку та пацієнтів із депресією в анамнезі (Walker et al., 2013).

Чинники, пов'язані з хворобою та лікуванням, також можуть призводити до виникнення та персистування депресії у хворих на рак. До групи ризику депресії потрапляють ті, хто має більший тягар фізичних хвороб, прогресування онкозахворювання та проведення хімотерапії (Caruso et al., 2017; Wang et al., 2020).

Зростає кількість даних, які свідчать про те, що значніше навантаження на пухлинні клітини та руйнування тканин внаслідок терапії пов'язані з підвищеним вивільненням прозапальних цитокинів, що, своєю чергою, може збільшити ризик розвитку депресії. Усе більше досліджень підтверджують роль запалення, гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та ексайтотоксичності глутамату в розвитку ВДР. Перетинання механізмів запалення, онкопатології й лікування раку (як-от гормональної або таргетної терапії) та розвитку депресії допомагає онкологам краще зрозуміти потенційні біологічні шляхи, залучені до виникнення психічних розладів у пацієнтів із раком (Ahmad et al., 2021; McFarland et al., 2021).

### Класифікація та діагностування тривожно-депресивних розладів

Останніми роками активно обговорюють критерії для розпізнавання та діагностування різних форм депресивних та тривожних розладів в онкопацієнтів. У таблицях 1 і 2 узагальнено діагностичні критерії тривожності та депресії.

### Тривожні розлади

Поширеними тривожними розладами, що виникають під час лікування раку, є генералізований тривожний розлад (ГТР), панічний розлад і розлад адаптації з тривою. МКХ-11 і DSM-5-TR мають спільні діагностичні критерії, але вирізняються вимогами щодо тривалості та ознак тривоги; у МКХ-11 до критеріїв також належить симпатична вегетативна гіперактивність (First et al., 2021). Дослідження в реальних умовах із застосуванням критеріїв МКХ-11 підтверджують клінічну користь згаданого критерію щодо ГТР і панічного розладу (Rebello et al., 2019).

### Депресивні розлади

До депресивних розладів, які часто виникають під час лікування раку, належать ВДР, стійка депресія, розлад адаптації з депресивним настроєм і деморалізація.

У таблиці 2 наведено порівняльні дані критеріїв двох загальноновживаних нозологічних систем — МКХ-11 і DSM-5-TR.

Діагностування згідно з DSM-5-TR базується на встановленій кількості симптомів, тоді як МКХ-11 використовує гнучкіший підхід, за якого клініцист може зіставляти симптоми з діагнозом.

Обидві системи оцінюють тяжкість (слабка, помірна або тяжка інтенсивність симптомів) і ступінь виниклого функціонального порушення. Додавання відчуття безнадійності як симптому депресії в МКХ-11 є суттєвою різницею між двома класифікаційними системами, причому безнадійність належить до потужніших чинників діагностики, ніж сукупний результат половини критеріїв DSM-5-TR. У МКХ-11 передбачено діагностичні «кваліфікатори» для відповідності «специфікаторам» депресії в DSM-5-TR.

Як у DSM-5-TR, так і в МКХ-11 визначено депресивні розлади, що виникають після втрати близької людини, на відміну від смутку або горя. Ця відмінність також актуальна щодо визначення горя після встановлення діагнозу раку або його прогресування. За діагностування депресії у пацієнта, який пережив втрату, МКХ-11 передбачає більшу тривалість депресивного стану ( $\geq 1$  місяця) і наявність таких симптомів, як низька самооцінка або почуття провини, психомоторна загальмованість або суїцидальні думки, які навряд чи виникнуть у разі «нормального» горювання (Bonanno et al., 2020).

Деморалізація, як і продемонстровано в мережевому аналізі, чітко відрізняється від ангедонічної депресії (Belvederi et al., 2020). Порівняння діагностичних феноменів розладу адаптації та деморалізації свідчить, що симптоми безнадійності, безцільності та «потрапляння в пастку» є специфічнішими для деморалізації.

### Скринінг і оцінювання стану пацієнтів

В онкологічних медичних закладах розроблено серію рекомендацій щодо регулярного скринінгу дистресу як так званого «шостого показника життєво важливих функцій» (Bultz and Carlson, 2005).

Едмонтонську систему оцінювання симптомів (ESAS) через її стислість і багатовимірність часто використовують як інструмент скринінгу (Vruoga et al., 1991).

Іншим інструментом скринінгу, який широко поширений у міжнародному масштабі, є рейтингова шкала «Термометр дистресу», розроблена Національною мережею багатопрофільних онкологічних закладів США (NCCN, 2022).

Власне, ESAS або «Термометр дистресу» застосовують разом із переліком проблем для перевірки можливого дистресу, пов'язаного з раком. Є також кілька інших доступних засобів перевірки, зокрема з ультракороткими або короткими анкетами або цифровими інструментами.

Алгоритми скринінгу тривоги та депресії як частини узагальненої концепції дистресу та адаптації найширше використовуваних національних рекомендацій, представлено на рисунках 1 і 2 відповідно.

### Тривога

Відомо, що тривога може проявлятися як надмірною балакучістю, так і замкнутістю, призводити до таких фізичних симптомів, як-от серцебиття, пітливість, дискомфорт у животі та діарея.

Оцінюючи ознаки тривоги, слід з'ясувати в пацієнта:

- Чи була тривога проблемою для нього до встановлення діагнозу раку.
- Чи посилюється тривога за певних обставин (як-от під час огляду в клініці).
- Якими є його основні занепокоєння та проблеми.
- Чи є в нього неконтрольовані фізичні симптоми (наприклад, біль), а також будь-яка історія залежності від алкоголю чи наркотиків.

Нині найширше використовуваним інструментом скринінгу є 14-пунктова шкала HADS (сім пунктів для депресії та сім для тривожних розладів). Зокрема, оцінка 8 балів за субшкалою тривожності HADS відповідає чутливості 0,73 і специфічності 0,65 для виявлення тривожних розладів (Vodermaier and Millman, 2011).

Визначення показників тривоги або депресії за ESAS (порогове значення  $\geq 3$  балів) є короткими та корисними методами скринінгу тривожних і депресивних розладів від моменту встановлення діагнозу до кінця життя у хворих на рак (Ripamonti et al., 2014).

Шкалу GAD-7 розроблено для загальної популяції, і початкові дослідження демонструють, що порогове значення  $\geq 11$  балів свідчить про наявність ГТР (Spitzer et al., 2006).

Порівняння показників підшкал тривоги інструментів GAD-7 і HADS у дослідженні за участю 2141 пацієнта з раком виявили однакові зони під кривими з оптимальним пороговим значенням  $\geq 7$  балів для GAD-7 і  $\geq 8$  балів для HADS (Esser et al., 2018).

### Депресія

Наявність депресії особливо важливо враховувати у пацієнтів, які виглядають замкнутими та яким важко співпрацювати з медичними працівниками під час лікування. Обізнаність про соціально-економічні детермінанти має вагомий значення, оскільки пацієнти з нижчим соціально-економічним статусом частіше повідомляють про депресію та біль, відчуваючи більший глобальний тягар симптомів, ніж особи з вищим соціально-економічним статусом (Lloyd-Williams et al., 2021).

Власне, найпростіший підхід полягає в тому, щоб запитати пацієнтів, чи відчувають вони депресію або

страждання (одноосновне питання), чи перебувають вони в поганому настрої та втратили цікавість до життя та діяльності (знижений настрій і втрата зацікавленості; двохосновні питання) (Ryan et al., 2012).

Цей підхід дієвий саме для початкового скринінгу, проте його недостатньо для загального оцінювання. Серед перевірених інструментів для оцінювання ознак депресії визнаною є 21-пунктова шкала BDI, друге видання (BDI-II), для якої продемонстровано хороші властивості психометричного тестування у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, зокрема з пізніми стадіями раку (Wagtenhoven et al., 2012).

Субшкала депресії 7-пунктової шкали HADS фокусується на несоматичних симптомах депресії (граничний показник  $\geq 8$  балів для легких або межових випадків,  $\geq 11$  балів для підтверженої депресії). Як зазначають дослідники, за поширеного раку може знадобитися вищий поріг, оскільки ангедонія (головний компонент, який виявляє HADS), може бути наявною наприкінці життя через посилення соматичних захворювань і не обов'язково є патогномічною для депресії в цій популяції пацієнтів (Rayner et al., 2009).

Інструментом самооцінювання зі встановленими граничними показниками для легкої депресії (5–9 балів), помірної (10–14 балів), помірно тяжкої (15–19 тяжкої) і тяжкої (20–27 балів) є PHQ-9, який оцінює кожен із дев'яти критеріїв DSM для ВДР (Kroenke et al., 2001).

Цей інструмент валідований для популяції онкопацієнтів із пороговим показником 10 балів (клінічна депресія). Коротку Единбурзьку шкалу депресії (BEDS) із шести пунктів розроблено та валідовано для пацієнтів із прогресуючим раком (Rodriguez-Mayoral et al., 2021).

### Рекомендації

- Не використовуйте лише ультракороткі методи для діагностування клінічних тривожних або депресивних розладів у хворих на рак, але такі засоби можна розглядати як перший етап скринінгу для виявлення можливих випадків (клас I, рівень B)
- Усі пацієнти з онкозахворюваннями мають проходити регулярний скринінг та оцінювання ознак тривожних розладів на всіх фазах хвороби (клас III, рівень B)
- Для виявлення симптомів тривожних розладів регулярно використовуйте перевірені інструменти скринінгу (клас II, рівень B)
- GAD-7 і HADS є запропонованими інструментами для скринінгу тривожних розладів в усіх клінічних закладах, де лікують пацієнтів із раком (клас III, рівень C)
- Усі пацієнти з онкозахворюваннями мають проходити регулярне обстеження та перевірку на наявність депресії (наприклад, почуття пригніченості, безнадійності; відсутність зацікавленості у житті чи задоволення від виконання будь-яких завдань; думки про самогубство) на всіх фазах хвороби (клас II, рівень B)
- Для рутинного оцінювання ознак депресії використовуйте лише перевірені інструменти скринінгу (клас II, рівень B)
- BDI-II та інструмент самооцінювання PHQ-9 рекомендовано в усіх клінічних онкологічних закладах (клас II, рівень B), а BEDS — в установах паліативної медицини (клас III, рівень B)

### Лікування

Думки та рекомендації онкологів щодо лікування психічного здоров'я мають першочергове значення для успіху втручань щодо тривожних та/або депресивних розладів у хворих на рак (Trevino et al., 2014).

Лікарі-онкологи зобов'язані мати базове уявлення про доступні методи лікування депресивних та тривожних розладів; допомагати усунувати матеріально-технічні та психологічні труднощі пацієнтів, пов'язані з прийняттям свого стану; м'яко заохочувати та заспокоювати.

Підтримка зв'язку з психоонкологічними підрозділами (або програмами) є важливим елементом для забезпечення персоналізованих підходів та отримання конкретних відгуків про психосоціальний стан скерованих пацієнтів. Тривога й депресія можуть виникнути на будь-якій стадії життя та перебігу хвороби, тому обов'язковим є скринінг і оцінювання психологічних симптомів, спостереження, за потреби — психофармакологічне чи психологічне лікування, скерування тих, хто потребує допомоги, до відповідних фахівців.

І психотерапевтичні, і психофармакологічні методи є ефективними. Проте фармакотерапія може бути дієвішою за сильної тривожності чи депресії, тоді як пацієнти з легкими й помірними симптомами можуть отримати

Таблиця 1. Діагностичні критерії тривожних розладів в онкопацієнтів

Діагноз	Критерії DSM-5-TR			Критерії МКХ-11		
	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Специфікатори	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Кваліфікатори
Генералізований тривожний розлад	1. Хвилювання, страх 2. Неспокій, занепокоєння 3. Втома 4. Втрата концентрації, «пустота в голові» 5. Дратівливість 6. Напруга м'язів 7. Безсоння	Тривалість > 6 місяців Більше днів із симптомами, ніж без них Труднощі з контролем Фокус на певних подіях Раннє безсоння	≥4 із 7 симптомів Суттєве порушення функціонування Не через приймання ліків або захворювання (наприклад, щитоподібної залози)	1. Хвилювання, страх 2. Неспокій, занепокоєння 3. Симпатична вегетативна гіперактивність 4. Втрата концентрації, «порожнеча в голові» 5. Дратівливість 6. Напруга м'язів 7. Безсоння	Тривалість кілька місяців Більше днів із симптомами, ніж без них Труднощі з контролем Пов'язана з подіями або недетермінована тривога Раннє безсоння	≥4 із 7 симптомів Суттєве порушення функціонування Не через приймання ліків або захворювання (наприклад, щитоподібної залози)
Панічний розлад	Повторювані несподівані напади паніки у вигляді різких припливів страху з ≥4 із 13 симптомів: 1. Серцебиття, тахікардія 2. Потовиділення 3. Тремор, тремтіння 4. Задишка 5. Задуха 6. Дискомфорт у грудях 7. Нудота 8. Запаморочення, головокружіння 9. Відчуття жару або холоду 10. Поколювання, парестезії 11. Дереклізація, деперсоналізація 12. Втрата контролю 13. Страх смерті	>1 атаки Постійне занепокоєння або стурбованість щодо додаткових панічних атак / їх наслідків	Не пов'язаний із фобією, соціальним середовищем, «ключем» травматичних спогадів або одержимістю Може супроводжуватися агорафобією	Періодичні несподівані напади паніки Симптоми: серцебиття, біль у грудях, відчуття задухи, запаморочення та відчуття нереальності (деперсоналізація або дереклізація) Можуть виникнути вторинні страхи смерті, втрати контролю чи божевілля	Постійне занепокоєння та спроби уникнути майбутніх нападів є основними ознаками розладу	Може супроводжуватися агорафобією Якщо паніка є ситуативною та очікуваною, трапляється внаслідок певного сигналу, розглядайте її як частину іншого тривожного розладу (не панічного)
Розлад адаптації з тривогою	1. Виразний дистрес, непропорційний стресорній події 2. Значні порушення механізмів пристосування в соціальній, професійній або інших сферах функціонування	Початок симптомів протягом 3 місяців після переживання стресора та припинення протягом 6 місяців після наслідків стресора Не пов'язані з іншим психічним розладом	Тривога Депресивний настрій Змішані тривога — депресія Порушення поведінкової сфери Змішані розлади поведінки та емоцій Неспецифічні	1. Заклопотаність стресором або хворобою 2. Нездатність адаптуватися до хвороби або стресової події 3. Надмірне занепокоєння, тривожні думки, роздуми про хворобу чи стресовий чинник	Початок протягом кількох днів після стресового чинника, очікуване припинення протягом 6 місяців Підпорогова симптоматика, не зумовлена іншим психічним розладом Підвищений ризик самогубства, може призвести до серйозніших психічних розладів	Розглядається як окремий розлад, який диференціюється лише за ступенем тяжкості (легкий, помірний, тяжкий)

Адаптовано за L. Grassi et al., ESMO Guidelines Committee. «Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline». ESMO Open. 2023 Apr. Vol. 8, № 2: 101-115.

Таблиця 2. Діагностичні критерії депресивних розладів в онкопацієнтів

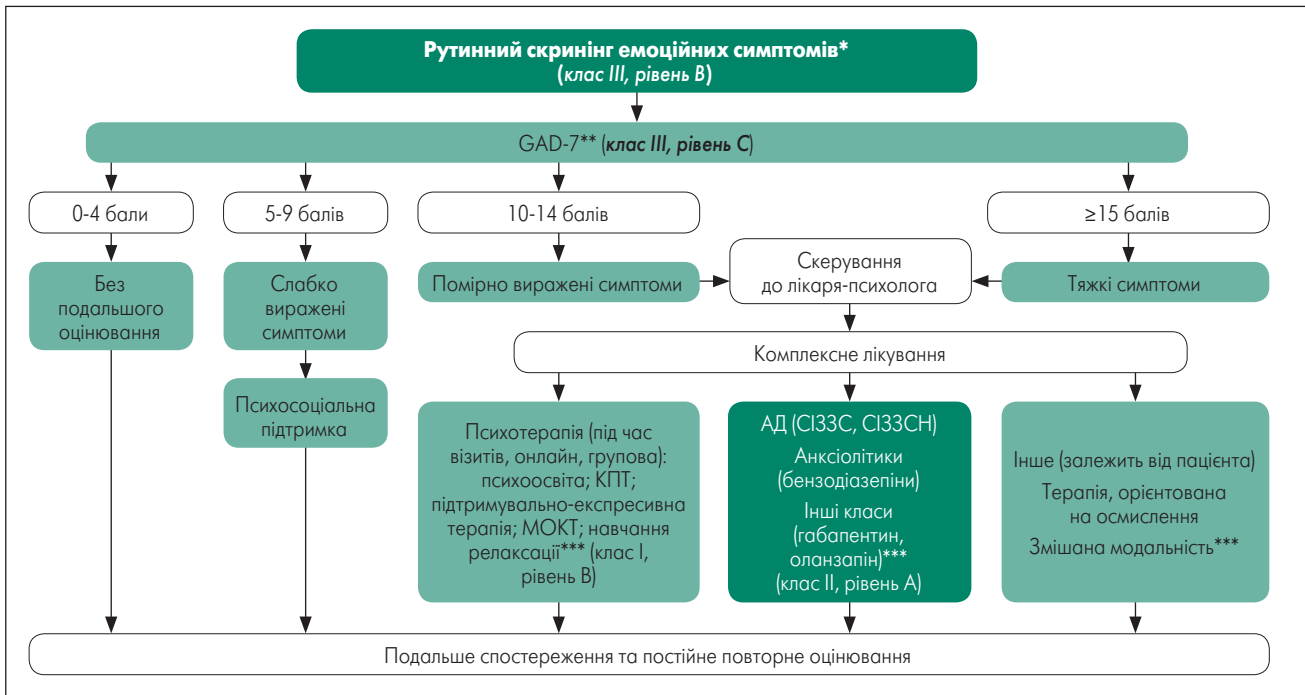
Діагноз	Критерії DSM-5-TR			Критерії МКХ-11		
	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Специфікатори	Симптоми	Хронологія та порогові характеристики симптомів	Кваліфікатори
Великий депресивний розлад	1. Сумний настрій 2. Втрата зацікавленості до життя або задоволення	Тривалість 2 тижні Більшу частину дня Майже щодня Один із двох симптомів є істотним	≥5 із 9 симптомів Суттєве порушення функціонування Реакція на негаразди (наприклад, хворобу), клінічно оцінена як така, що перевищує нормальну	1. Сумний настрій 2. Втрата інтересу або задоволення	Тривалість 2 тижні Більшу частину дня Майже щодня Один із двох симптомів є істотним	≥5 із 10 симптомів Суттєве порушення функціонування Після негараздів (наприклад, хвороби), ознаки тяжчі та наявні довше (місяць)
	3. Зміна апетиту, збільшення або втрата ваги	5% маси тіла		3. Втрата концентрації, нерішучість	Майже щоденно	
	4. Порушення сну	Безсоння або гіперсомнія	3 тривогою Зі змішаними ознаками 3 нетиповими ознаками 3 меланхолією	4. Почуття нікчемності, провини	Майже щоденно	Із виразною тривогою Із нетиповими рисами Із меланхолією Із психотичними ознаками Із сезонним патерном
	5. Психомоторне сповільнення або ажитація	Має спостерігатися, а не просто бути суб'єктивним	3 психотичними ознаками 3 сезонним патерном	5. Безнадійність	Майже щоденно	
	6. Втома, млявість	Майже щоденно		6. Суїцидальні думки	Думки ± плани	
	7. Почуття нікчемності, провини	Майже щоденно		7. Порушення сну	Значущі	
	8. Втрата концентрації, нерішучість	Майже щоденно		8. Зміни апетиту / ваги	Значущі	
	9. Суїцидальні думки	Думки ± плани		9. Психомоторне сповільнення або ажитація	Таке, що спостерігається	
				10. Втома, летаргія	Майже щоденно	
Стійкий депресивний розлад (дистимія)	Депресивний настрій упродовж 2 років із ≥ 2 із 6 симптомів: 1. Анорексія 2. Безсоння 3. Втома 4. Низька самооцінка 5. Погана концентрація або нерішучість 6. Безнадійність	Більшу частину дня, більше днів із симптомами, ніж без них* Спричинення значних страждань або погіршення соціальної, професійної чи іншої форми функціонування Пацієнт може мати великий депресивний епізод	1. Якщо немає великий депресивний епізод, визначте чисту дистимію 2. Якщо періодично трапляються великі депресивні епізоди, вкажіть, чи наявний такий епізод зараз	Стійкий пригнічений настрій протягом 2 років із додатковими депресивними симптомами, без виникнення ВДР	Переважну частину дня, більше днів із симптомами, ніж без них*	1. Із поточним епізодом 2. Рекурентний депресивний розлад, якщо триває понад 2 роки
Розлад адаптації з депресивним настроєм	1. Виразний дистрес, непропорційний стресорній події 2. Значні порушення механізмів пристосування в соціальній, професійній або інших сферах функціонування	Початок симптомів протягом 3 місяців після переживання стресора та припинення впродовж 6 місяців після наслідків стресора Не пов'язані з іншим психічним розладом	Тривога Депресивний настрій Змішані тривога — депресія Порушення поведінкової сфери Змішані розлади поведінки та емоцій Неспецифічні	1. Заклопотаність стресором або хворобою 2. Нездатність адаптуватися до хвороби або стресової події 3. Надмірне занепокоєння, тривожні думки, роздуми про хворобу чи стресовий чинник	Початок протягом кількох днів після стресового чинника, очікуване припинення протягом 6 місяців Підпорогова симптоматика, не зумовлена іншим психічним розладом Підвищений ризик самогубства, може призвести до серйозніших психічних розладів	Розглядається як окремий розлад, який диференціюється лише за ступенем тяжкості (легкий, помірний, тяжкий)
<b>Загальновизнані діагнози, наразі не додані до нозологічної системи DSM-5-TR або МКХ-11</b>						
	<b>Симптоми</b>	<b>Хронологія та порогові характеристики симптомів</b>	<b>Специфікатори</b>	<b>Чинники ризику деморалізації</b>		
Синдром деморалізації	1. Низький моральний дух, песимістичний настрій 2. Порушені механізми адаптації, відчуття невдачі 3. Відчуття «потрапляння в пастку» 4. Безнадійність 5. Відчуття безцільності 6. Порушення функціонування 7. Потенційні суїцидальні думки	Симптоми зберігаються 2 тижні 4 із 7 симптомів формують «поріг» розладу	Може бути коморбідним із ВДР або розладом адаптації	Значна тяжкість симптомів фізичних і психічних захворювань, які ускладнюють механізми адаптації Обтяжливі методи лікування Тривалі або повторні госпіталізації Нижча освіта та медична грамотність Нижчий дохід і соціально-економічна депривація Жіноча стать Статус поза шлюбом (неодружені, одиноки, розлучені, вдівці / вдови) Брак соціальної підтримки		

Примітки: \* у DSM-5-TR віддається перевага хронізації розладу, у МКХ-11 — окремому типу розладу, а не хронічному перебігу.

Адаптовано за L. Grassi et al., ESMO Guidelines Committee. «Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline». ESMO Open. 2023 Apr. Vol. 8, № 2: 101-115.

Закінчення на наст. стор.

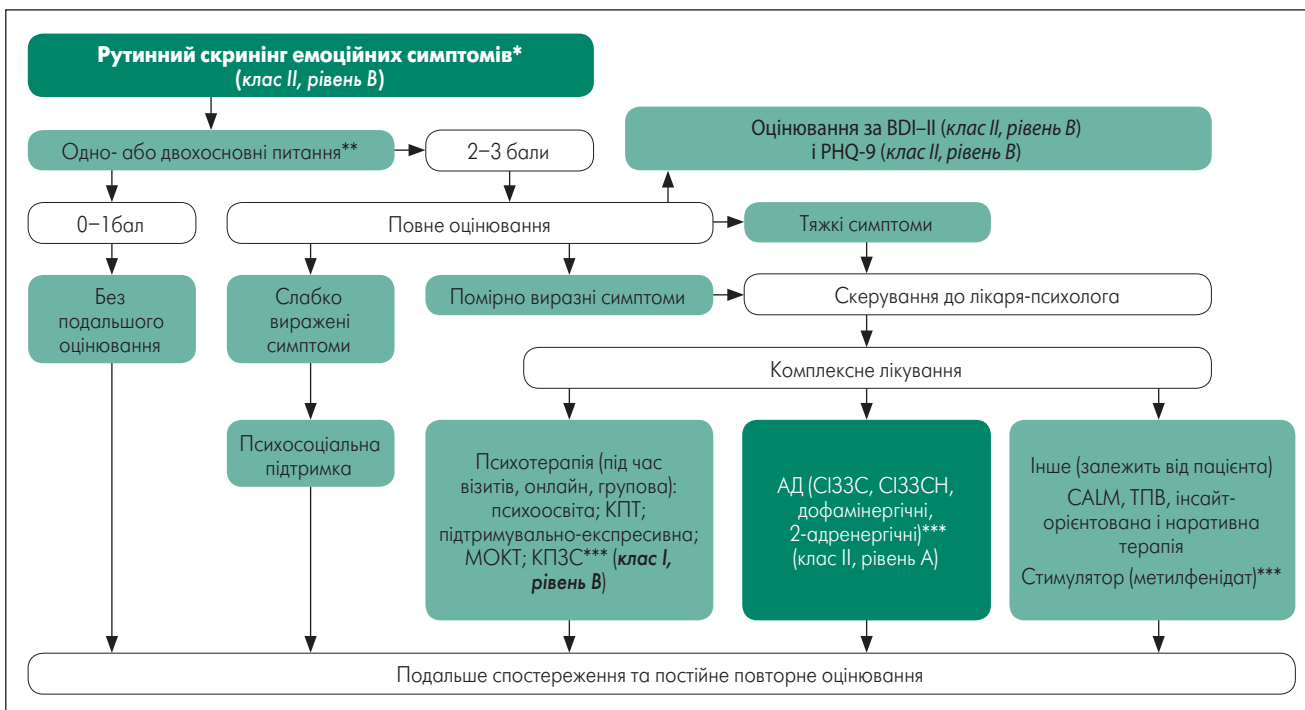
Початок на стор. 13



Примітки: фіолетовий (загальні категорії або стратифікація); білий (інші аспекти ведення); бірюзовий (системна терапія); GAD-7—7-пунктовий опитувальник з оцінювання генералізованого тривожного розладу; АД — антидепресант; КПТ — когнітивно-поведінкова терапія; ГТР — генералізований тривожний розлад; МОКТ — майндфулнес-орієнтована когнітивна терапія; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.  
\* Під час діагностування, лікування, завершення лікування, рецидиву та коли необхідно.  
\*\* Тривожний настрій (почуття напруги, занепокоєння); заціклованість на роздумах (румінація) про рецидиви, що призводить до втрати працездатності; порушення сну, ажитація, труднощі з концентрацією.  
\*\*\* У разі потреби.

Рисунок 1. Скринінг і лікування пацієнтів із симптомами тривоги / тривожними розладами

Адаптовано за L. Grassi et al., ESMO Guidelines Committee. «Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline». ESMO Open. 2023 Apr. Vol. 8, № 2: 101155.



Примітки: фіолетовий (загальні категорії або стратифікація); білий (інші аспекти ведення); бірюзовий (системна терапія); BDI-II — шкала депресії Бека, друге видання; АД — антидепресанти; КПТ — когнітивно-поведінкова терапія; МОКТ — майндфулнес-орієнтована когнітивна терапія; КПЗС — когнітивно-поведінковий підхід до зменшення стресу; ТПВ — терапія прийняття й відповідальності; CALM — методологія «Лікувати рак і жити змістовно» (Managing Cancer and Living Meaningfully); PHQ-9—9-пунктовий опитувальник щодо здоров'я пацієнта; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.  
\* Під час діагностування, лікування, завершення лікування, рецидиву та коли необхідно.  
\*\* Пригнічений настрій (пригніченість, депресія, безпорадність / безнадія); ангедонія (слабкий інтерес або задоволення від виконання завдань).  
\*\*\* У разі потреби.

Рисунок 2. Скринінг і лікування пацієнтів із симптомами депресії

Адаптовано за L. Grassi et al., ESMO Guidelines Committee. «Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline». ESMO Open. 2023 Apr. Vol. 8, № 2: 101155.

користь лише за психотерапії (Fournier et al., 2010; Driesen et al., 2010).

### Психотерапевтичні методи

Основні психотерапевтичні методи передбачають:

- психоосвіту;
- підтримувальну терапію або консультування;
- когнітивну поведінкову терапію (КПТ);
- навчання релаксації;
- терапію на основі усвідомленості (майндфулнес) (яка охоплює зниження стресу і когнітивну терапію на основі майндфулнес);
- терапію розв'язання проблем;
- міжособистісну і підтримувально-експресивну терапію (Teo et al., 2019).

Для пацієнтів із пізньою стадією раку та тривожними або депресивними розладами групова підтримувально-експресивна терапія; інтервенції, орієнтовані на осмислення; терапія збереження гідності та методологія «Лікувати рак і жити змістовно» (Managing Cancer and Living Meaningfully, CALM) є засобами лікування першої лінії, підтвердженими даними рандомізованих

контрольованих досліджень (Breitbart et al., 2018; Rodin et al., 2018).

Також нині зростає зацікавленість до онлайн-методик, які активно застосовували під час пандемії COVID-19 (Willems et al., 2020).

### Психофармакологічні засоби

#### Тривога

Попри суттєве поширення тривожних розладів серед онкопацієнтів і часте застосування анксиолітичних препаратів, є лише обмежені дані щодо їх використання за онкологічних захворювань (Salt et al., 2017).

Багато пацієнтів, які отримують системне протипухлинне лікування, вживають анксиолітичні препарати для запобігання нудоті (наприклад, лоразепам, оланзапін, прохлорперазин). Проте даних, які підтверджують їх використання як анксиолітиків у пацієнтів з онкозахворюванням, наразі бракує.

Ефективні класи лікарських засобів для лікування ситуативної тривоги та тривожних розладів передбачають застосування АД, бензодіазепінів, антипсихотиків та інших седативних або снодійних засобів.

### Депресія

Психофармакотерапія депресії у пацієнтів з онкозахворюваннями переважно полягає в прийманні АД. Відомо, що 10-15% таких пацієнтів отримують АД як засіб для нормалізації сну, додаткового знеболювання та/або для усунення тривоги, навіть якщо в них не діагностовано депресію.

Водночас, як застерігають вчені, простежується тенденція до надмірного використання АД у пацієнтів за незначної депресії та недостатнього — у разі ВДР (Panjwani and Li, 2021).

Загалом приймання АД допомагає зменшити симптоми депресії (до 70%), але вони є менш ефективним з погляду досягнення ремісії депресії при застосуванні одного АД (до 30-40%) (Thom et al., 2019).

Отже, увага до призначення АД є першочерговою, разом із потенційним використанням додаткової або ад'ювантної терапії для резистентних до лікування пацієнтів (наприклад, метилфенідат як додаткова терапія до міртазапіну в невиліковно хворих пацієнтів із ВДР) (Ng et al., 2014).

Є також обмежені дані на підтвердження застосування психофармакологічних засобів для лікування депресії в онкопацієнтів, хоча наявні рекомендації для онкологів (Grassi et al., 2018).

Найдостовірніші на сьогодні дані клінічних випробувань отримано для пароксетину, але наявні також суперечливі свідчення про те, що приймання цього АД пов'язане зі зниженням рівня ендоксифену (метаболіта тамоксифену).

Проте, як зазначають дослідники, одночасне застосування тамоксифену та АД не чинить постійного негативного впливу на клінічні результати та виживаність у пацієнтів із раком молочної залози (Bradbury et al., 2022).

Також наявна нині загальна думка та консенсус щодо того, що селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) і АД споріднених класів мають сприятливий профіль побічних ефектів. Зокрема, отримано багатообіцяючі дані щодо застосування класичних (наприклад, псилоцибін) або атипичних (наприклад, кетамін) психоделіків для лікування пацієнтів із депресією в умовах надання паліативної допомоги (Schimmel et al., 2022).

За даними деяких проведених раніше досліджень, СІЗЗС є найкращим вибором лікування, якщо очікувана тривалість життя становить  $\geq 4-6$  тижнів, тоді як психостимулятори або психоделіки можна використовувати, якщо очікувана тривалість життя становить  $< 3$  тижнів (Johnson, 2018).

Автори низки оглядів також дійшли висновку, що АД є ефективними засобами для лікування пацієнтів із раком і депресією, але необхідні додаткові психофармакологічні дослідження (Faller et al., 2013; Ostuzzi et al., 2015, 2018).

### Рекомендації

- Поєднання психотерапевтичних і психофармакологічних методів лікування тривожних та депресивних розладів є ефективнішим, ніж застосування цих підходів окремо (клас I, рівень A)
- Для осіб із симптомами тривожних та/або депресивних розладів розгляньте застосування КПТ, майндфулнес-орієнтованої когнітивної терапії, психоосвіти та підтримувально-експресивної терапії (клас I, рівень B)
- Терапія, орієнтована на осмислення і збереження гідності, рекомендована онкопацієнтам за певних ситуацій (зокрема, наприкінці життя) (клас I, рівень A)
- Попри обмежені дані щодо ефективності АД у хворих на рак, їх застосування настійно рекомендовано для полегшення симптомів, зважаючи на спостережувані переваги за інших умов та сприятливі профілі побічних ефектів (клас II, рівень A)
- СІЗЗС мають мало значущих лікарських взаємодій (за винятком впливу на метаболізм тамоксифену, який є найменшим для есциталопраму, сертраліну й венлафаксину). Єдиним АД, для якого продемонстровано негативний клінічний результат, є пароксетин; його призначення слід уникати пацієнтам, що приймають тамоксифен (клас II, рівень E)

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
www.esmo.org



# Ефективність препарату Ньюрексан щодо стрес-індукованих змін функціонування мигдалини в стані спокою: кореляція з особистісною тривожністю

**Особистісна тривожність (схильність до тривоги й занепокоєння за стресових ситуацій) відіграє важливу роль у формуванні стресостійкості. Можливість чинити вплив на цей параметр засобами фармакотерапії допомагає успішно долати негативні наслідки стресу для здоров'я організму людини. Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації M. Nanni-Zepeda et al. «Trait anxiety is related to Nx4's efficacy on stress-induced changes in amygdala-centered resting state functional connectivity: a placebo-controlled cross-over trial in mildly to moderately stressed healthy volunteers» видання BMC Neurosci (2022 Nov 24; 23 (1): 68), присвяченого цій проблемі.**

Психосоціальний стрес може викликати тимчасовий дискомфорт і віддалені наслідки для здоров'я (McEwen et al., 2015). Суб'єктивне переживання стресу, як і реакція на нього, у кожного є різною. Зокрема, низку досліджень було присвячено вивченню індивідуальних особливостей як важливих компонентів, що зумовлюють реакції на стрес та його подолання (Tosevski et al., 2010; Afshar et al., 2015). Особистісна тривожність (ОТ; англ. *trait anxiety*, на противагу *state anxiety* – ситуативній тривожності) визначається як схильність відчувати часту та інтенсивну тривогу й занепокоєння, стикаючись зі стресовими ситуаціями. Це одна з найважливіших рис індивідууму, що формують реакцію на широкий спектр стресових чинників. Як відомо, ОТ відіграє суттєву роль у міжіндивідуальних відмінностях стресостійкості. Висока ОТ призводить до більш реактивної фізіологічної реакції на стрес замість активного подолання стресу (Weger and Sandi, 2018). Підтверджено сильний зв'язок між ТО та реакцією на повсякденні стресори у тому, що стосується суб'єктивних, когнітивних, поведінкових і фізіологічних реакцій на соціальний стрес (Crisan et al., 2016).

## Роль мигдалеподібного тіла в розвитку психосоціального стресу та тривожності

Певні ділянки мозку, зокрема мигдалеподібне тіло (або мигдалина), префронтальна кора, поясна кора, гіпоталамус та ядра стовбура мозку, залучені до процесів як стресу, так і тривоги (Takagi et al., 2018). Відомо, що мигдалеподібне тіло та його широкі коркові і підкоркові зв'язки відіграють важливу роль у реакції на психосоціальний стрес та тривогу. Мигдалина пов'язана з емоційною сферою, а також з ініціацією фізіологічних реакцій на страх і стрес, зокрема з активацією симпатичної нервової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-зосолзної осі (Tang et al., 2013).

Результати декількох досліджень із залученням здорових добровольців продемонстрували взаємозв'язок між високою ОТ й дисрегуляцією функцій мигдалини під час оброблення аверсивних і нейтральних стимулів або негативних емоцій, що свідчить про підвищену активацію цієї ділянки мозку у схильних до тривоги суб'єктів (Nicholson et al., 2015).

Навіть у стані спокою мозку раніше перенесений стрес чинить вплив на внутрішню активність мигдалеподібного тіла та його функціональну зв'язність (ФЗ; англ. *functional connectivity* – сукупність зв'язків між його ділянками). У дослідженнях, що вивчали спонтанну активність мозку в стані спокою відразу після експериментально індукованого стресу, було виявлено, що організація мережі ФЗ мигдалеподібного тіла в цьому стані порушується під час гострого стресу та емоційного відновлення (Krylova et al., 2022).

Подібну аберантну ФЗ мигдалеподібного тіла у стані спокою (ФЗСС) фіксували у пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР) та іншими психічними станами, пов'язаними зі стресом (великий депресивний розлад [ВДР], посттравматичний стресовий розлад [ПТСР], тривожні розлади [ТР]) (Mayer et al., 2021; Chand et al., 2021; Hergmann et al., 2022).

## Антистресові ефекти препарату Ньюрексан на поведінковому та нейронному рівнях

Ньюрексан (Nx4; виробник «Хель ТмбХ», Баден-Баден, Німеччина) – натуральний лікарський препарат, діючими складовими якого є рослинні екстракти (віска, кави, пасифлори) та мінеральної солі в низьких (вимірних) концентраціях. Зокрема, його антистресові ефекти підтверджено у двох обсерваційних дослідженнях, в учасників яких стрес був зумовлений станами безсоння та дисфорії (Tzougo-Mazoyer et al., 2002; Murphy et al., 2012).

У межах рандомізованого контрольованого дослідження за участю здорових добровольців Nx4 сприяв модулюванню периферичної фізіологічної реакції на гострий тестовий стрес у лабораторних умовах, зокрема завдяки зниженню викиду кортизолу в слині та адреналіну в плазмі (Bates et al., 2015). За даними аналізу дослідження NEURIM, Nx4 зменшував спричинену стресом варіабельність серцевого ритму, а також електроенцефалографічних (ЕЕГ)  $\alpha$ - і  $\theta$ -коливаний; знижував сприйнятливості до відволікання щодо модуляції уваги; скорочував активацію мигдалини у відповідь на негативні емоційні стимули; послаблював активацію передньої поясної кори у відповідь на індукцію психосоціального стресу; модулював ФЗСС мигдалеподібного тіла (без завдань); покращував регуляцію пильності у стані спокою після індукції стресових чинників (Fowler et al., 2017; Ganella et al., 2017).

У дослідженні NEURIM вивчали вплив Nx4 під час стресу за допомогою різних показників (даних функціональної магнітно-резонансної томографії [фМРТ] та ЕЕГ; вмісту біомаркерів стресу в крові та слині; самозвітів пацієнтів). Новий аналіз M. Nanni-Zepeda et al. мав на меті дослідити вплив ОТ на функціональну мережу мигдалеподібного тіла в стані спокою після приймання однієї дози Nx4 із подальшою індукцією стресу. За результатами описаних раніше ефектів Nx4 щодо ключової ролі мигдалеподібного тіла у реакції на стрес та ролі ОТ як чинника вразливості

щодо симптомів, пов'язаних зі стресом, вони висунули гіпотезу, що вплив Nx4 на стрес-індуковані зміни ФЗСС корелює з індивідуальними показниками ОТ учасників дослідження. Грунтуючись на цій кореляції, автори припустили, що Nx4 сприяє значущому зменшенню стрес-індукованих змін ФЗСС мигдалини у підгрупі пацієнтів, показники ОТ яких вищі за середні.

## Матеріали та методи дослідження Дизайн

Загалом у рандомізованому контрольованому плацебо подвійному сліпому перехресному дослідженні з двома видами лікування (із рандомізацією 1:1 для послідовного отримання двох типів втручань – Nx4-плацебо і плацебо-Nx4) брали участь 40 осіб. Це були здорові чоловіки віком 31-59 років із хронічним стресом (від легкого до помірного ступеня тяжкості), який визначали за короткою шкалою скринінгу хронічного стресу (TICS-SCSS) як показник  $\geq 9$  і  $\leq 36$  балів, а також за шкалою сприйманого стресу (PSS) –  $>9$  балів. Під час дослідження учасники отримували разову дозу з трьох таблеток Nx4 або плацебо протягом двох днів (день 1 і 2-й) із періодом вимивання від 7 до 35 днів між ними. У кожен із двох днів дослідження фіксували кілька показників (ЕЕГ, фМРТ та результати психосоціальних тестів).

Характеристики ОТ визначали за шкалою тривоги Спілберга–Ханіна (STAI) як почуття стресу, занепокоєння, дискомфорт тощо, які індивідуум відчуває щодня (Wager et al., 2009). Відповіді на анкету-опитувальник щодо тривожності з 20 пунктів оцінювали за 4-бальною шкалою від 1 («майже ніколи») до 4 («майже завжди»). Діапазон балів становив 20-80, зокрема вищі бали вказували на більш високу ОТ. Оцінювання виконували раз, під час скринінгового візиту, приблизно за 3-7 днів до першого дня дослідження. Остаточна вибірка в аналізі всієї групи становила 33 особи, а в підгрупі з вищим за середній показником ОТ – 17 учасників.

## Індукція психосоціального стресу

Дослідники зосередилися на ефектах індукції психосоціального стресу, викликаних завданням ScanSTRESS, наявних у стані спокою після стресу (постстрес), порівняно зі станом спокою до стресу (престрес). Парадигма ScanSTRESS є сумісною із фМРТ адаптацією Трієрського соціального стрес-тесту та використовує кілька вимірювань стресу, зокрема примус до виконання, брак часу, вимушена невдача, загроза соціальної оцінки, неконтрольованість і непередбачуваність (Dedovic et al., 2009).

Швидкість і складність завдання автоматично адаптувалися до індивідуальної продуктивності, щоб учасники не змогли виправдати очікування. Між виконанням двох завдань учасників переривали і надавали розгорнутий несхвальний вербальний відгук. Вплив стресового завдання у цьому дослідженні на активацію стресової мережі під час виконання завдання, а також стан пильності та варіабельність серцевого ритму в спокої після його виконання описано в інших публікаціях (Krylova et al., 2022; Hergmann et al., 2020; Chand et al., 2021). У дослідженні автори оцінили зміни ФЗСС мигдалеподібного тіла, спричинені стресовими завданнями, від пре- до постстресу, а також їх зв'язок із ОТ. Для отримання даних фМРТ використовували сканер Philips 3T. Двобічні зрізи визначали для мигдалеподібного тіла відповідно до ймовірнісних цито-архітектонічних карт, представлених в атласі автоматизованого анатомічного маркування.

## Результати та обговорення

За даними множинного лінійного регресійного аналізу, ОТ корелює з впливом препарату Ньюрексан на стрес-індуковані зміни ФЗСС мигдалини. Отримані результати свідчать, що вищий показник ОТ відповідав послабленню зміни ФЗСС, спричиненої стресом, в осіб, які приймали Nx4, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Це означає, що Nx4 сприяє поліпшенню реакції на стрес.

Для дослідження реакції мозку використовували дані фМРТ у стані спокою до і після індукції гострого психосоціального стресу. Також проаналізовано зміни реакції на стрес під впливом застосування однієї дози Nx4, оцінені як ФЗСС у мигдалеподібному тілі, а також вплив тривожності на ці нервові механізми. Регресійний аналіз виявив значущу кореляцію між показниками ОТ та ефективністю Nx4 під час спричинених стресом змін ФЗСС від правої мигдалини до префронтальних ділянок, зосереджених у вентромедіальній префронтальній корі (vmPFC) та прегенуальній передній поясній корі (pgACC). Тобто вищий показник ОТ пов'язаний із меншою зміною ФЗСС, спричиненою стресом, у разі застосування Nx4 порівняно з плацебо.

Отже, Nx4 сприяє поліпшенню реакції на стрес. Зокрема, продемонстровано вплив Nx4 на спричинені стресом зміни ФЗСС між правою мигдалиною та pgACC / vmPFC у підгрупі учасників із рівнями тривожності, вищими за середні: у групі застосування плацебо ФЗСС збільшилася після стресу, тоді як у групі Nx4 – зменшилася (хоч ці зміни та не досягли рівня значущості –  $p=0,268$ ).

Регресійний аналіз виявив значущий кластер у pgACC / vmPFC для правої мигдалини, що підтверджує відповідну роль префронтальної кори в модуляції мигдалини. ФЗ між мигдалеподібним тілом і вентромедіальною префронтальною корою можна інтерпретувати як низхідну інгібувальну систему, контрольовану vmPFC.

Ця система активується у здорових осіб під час стресу та емоційних навантажень (Davidson, 1992). Про порушення функції цієї системи повідомлялося у пацієнтів з афективними та тривожними розладами або ураженнями головного мозку, у яких спостерігалася сильніша реакція мигдалеподібного тіла через брак гальмівної модуляції (Baas et al., 2004). Своєю чергою, pgACC відомий як нейронний індикатор емоційного контролю, особливо для регуляції мигдалеподібного тіла та низхідних реакцій ендокринної системи під час психосоціального стресу (Wager et al., 2009). Також описано кореляцію між підвищеним рівнем кортизолу та послабленим функціональним зв'язком між pgACC та мигдалиною (Hakamata et al., 2017).

Психосоціальний стрес збільшував ФЗСС мигдалеподібного тіла та pgACC / vmPFC у підгрупі осіб із показниками ОТ, вищими за середній. M. Nanni-Zepeda et al. спостерігали активацію цієї низхідної інгібувальної системи після індукції психосоціального стресу, тобто збільшення ФЗСС між мигдалеподібним тілом та pgACC / vmPFC у групі приймання плацебо. Так само було продемонстровано збільшення ФЗ між мигдалеподібним тілом і префронтальними ділянками у відповідь на стресові стимули (Hakamata et al., 2022). Збільшення ФЗ між мигдалеподібним тілом і префронтальною корою спостерігали під час регуляції емоцій після дії стресора, до того ж було виявлено позитивну кореляцію між ФЗ цих ділянок та ОТ (Chen et al., 2018; Gafrey et al., 2021).

Власне, автори продемонстрували збільшення ФЗ після стресу в групі застосування плацебо, а також позитивну кореляцію ОТ та стрес-індукованих змін у стані спокою між мигдалеподібним тілом та pgACC / vmPFC для плацебо. Стрес-індуковані зміни в стані спокою від пре- до постстресу сягали рівня значущості тільки в підгрупі осіб із показниками тривожності, вищими за середні. Це свідчить про вищу сприйнятливості до індукції стресу в згаданій популяції.

Позитивну кореляцію між змінами ФЗСС, спричиненими стресом, та особистісною тривожністю фіксували в осіб, які отримували плацебо, приймання Nx4 сприяло зміні цього взаємозв'язку на протилежний. До того ж у підгрупі учасників із показниками тривожності, вищими за середній, спостерігали значуще збільшення ФЗСС (під час порівняння, до та після стресу) за приймання плацебо, тоді як за Nx4 ФЗСС знижувалася, попри те, що учасники зазнавали впливу одного й того самого стресового стимулу. На думку авторів, відносно зниження мигдалеподібно-префронтальної ФЗСС на тлі приймання Nx4 може означати, що в разі його застосування потреба в низхідній регуляції мигдалини префронтальними ділянками є меншою, оскільки при цьому мигдалина менше активується стресом.

Автори припустили, що зменшена низхідна регуляція мигдалеподібного тіла може бути пов'язана з тривожністю. В одному з досліджень виявлено меншу ступінь реактивності мигдалини за наявності емоційно негативних стимулів в осіб із виразною низькою ОТ, що мали солідний досвід у медитації, порівняно з новачками у цій практиці (Etkin et al., 2004). Під час застосування Nx4 у підгрупі з ОТ, вищою за середню, продемонстровано реакцію, подібну до очікуваної в учасників підгрупи з низьким рівнем ОТ. Це дає змогу зробити припущення, що, по-перше, Nx4 безпосередньо змінює реактивність мигдалеподібного тіла, а по-друге, чинить потужну заспокійливу дію на осіб із тривожністю.

Цікаво, що ОТ могла корелювати лише зі змінами ФЗСС правої мигдалини після стресу, тоді як ФЗСС лівої мигдалини залишалася незначною. Схожий ефект латералізації щодо ОТ виявлено за диференціальної активації правої мигдалини для несвідомої / свідомої обробки почуття страху.

Такий висновок може відповідати «гіпотезі правої півкулі», яка постулює, що емоції переважно обробляються у правій півкулі. Як альтернативу можна припустити, що емоції були латералізовані залежно від їхньої валентності. За «гіпотезою валентності», права півкуля переважно обробляє негативні емоції та біль, тоді як ліва – позитивні стани. Однак результати пізніших метааналізів не підтвердили теорію латералізації, що дає підстави вважати радше активацію лівої мигдалини, ніж правої, особливо у відповідь на негативні емоційні стимули (Wager et al., 2003; Baas et al., 2004).

## Висновки

Результати дослідження M. Nanni-Zepeda et al., засвідчили, що психосоціальні стресові чинники можуть призводити до збільшення функціональної зв'язності між мигдалеподібним тілом і префронтальною корою у стані спокою після такого завдання. Такий вплив стресу є серйознішим в осіб, схильних до тривожності.

Клінічна ефективність препарату Ньюрексан (Nx4) зумовлена пригніченням активації нейронної мережі, залученої під час подолання стресу, через що суб'єкти зі схильністю до тривожності можуть отримати більше користі внаслідок приймання Nx4 із погляду зниження реакції їх нейронів на стресові чинники.

Підготувала **Олександра Демецька**



Пам'ятай  
ЯСКРАВІ МОМЕНТИ  
ЖИТТЯ!



## ДОНЕКС® донепезил

- ◆ Рекомендований для лікування легкої та помірної деменції альцгеймерівського типу<sup>1</sup>
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному донепезилу<sup>2</sup>
- ◆ Зручне застосування — диспергована таблетка, 1 раз на добу<sup>3,4</sup>

**Коротка інструкція** для медичного застосування лікарського засобу Донекс®. Склад: 1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в рідкій порожнині. Фармакологічна група. Застосування при деменції. Інгібітори холінергези. Код АТХ N05D A02. Фармакологічні властивості. Донепезилу гідрохлорид є специфічним оборотним інгібітором ацетилхолінергези, яка є основним типом холінергези у головному мозку. В умовах in vitro було показано, що здатність донепезилу гідрохлориду гальмувати активність цього ферменту в 1000 разів перевищує його здатність гальмувати активність бутірилхолінергези, яка найбільшою мірою відповідає за нервову центральну нервову систему (ЦНС). Показання. Лікарський засіб Донекс®, таблетки, що диспергуються у рідкій порожнині, показаний для симптоматичного лікування деменції Альцгеймерівського типу легкого або середнього ступеня тяжкості. Протипоказання. Підвищена чутливість до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-яких допоміжних інгредієнтів лікарського засобу. Побічні реакції. Застуда, нежить, анорексія, тривожність, амніоз, серйозна головна біль, порушення сну, нудота, блювання, синаус, запаморочення, безсоння, діарея, нудота, блювання, дискомфорт у животі, висипання, свербіж, судороги м'язів, нетримання сечі, головний біль, підвищена втомиваність, біль (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Дженефарм, С.А. Міжнародне виробниче підприємство та адреса місця провадження його діяльності: 18-й км Маратонське Аве, Палмір Атлі, 16351, Грінвіч.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадзору ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 01024, тел./факс: +38 044 281 2333. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування Донекс® РП, МОЗ України № UA/19064/01/01, Наказ МОЗ України №2594 від 23.11.2021. 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.

T. Pink, J. et al. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2018. P. 331. 2. Randomized, open-label, 2-year comparative bioequivalence study of dantrolene 10 mg ODT and Risperid 10 mg (reference) ODT. Integrated clinical and statistical report № 10073. PharmaNet Canada INC. 3. Parkash V, Mann S, D. Yadav SK, H. Jorgal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. J Adv Pharm Tech Res 2011;2:223-35. 4. Інструкція для медичного застосування Донекс® РП, МОЗ України № UA/19064/01/01 UA/19064/01/02, Наказ МОЗ України №2594 від 23.11.2021.

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

# Деменція: виклики, тенденції та стратегії у світі, що змінюється

За матеріалами Науково-практичної конференції «Black Sea Neurology Platform» (11-13 травня 2023 р.)

Деменція – важке захворювання, що становить значну загрозу для громадського здоров'я та соціально-економічного розвитку багатьох країн. За даними 2020 р., кількість хворих на деменцію в усьому світі становила 55 млн і ця цифра, на жаль, швидко зростає. Прогнози на найближчі десятиліття залишаються тривожними, згідно з ними 2030 р. кількість цих хворих збільшиться до 82 млн, а до 2050 р. може сягнути 152 млн. Варто додати, що дві третини хворих на деменцію проживають у країнах із нерозвинутою економікою (ВНО, 2020). Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей, що прозвучали в межах Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Black Sea Neurology Platform», які присвячені аналізу поширеності деменції, її впливу на суспільство та стратегіям боротьби із цією хворобою.



Доповідь завідувача кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д.мед.н., професора Михайла Михайловича Ороса мала назву «Пам'ятає, не пам'ятає... Чому і що робити?».

Лобово-скроневая деменція (ЛСД) – захворювання, що вражає темпоральну та фронтальну частини мозку, для якого характерні атрофічні зміни, особливо в передстаречому віці. Після хвороби Альцгеймера (ХА) і деменції з тільцями Леві (ДТЛ) за поширеністю ЛСД посідає третє місце серед нейродегенеративних захворювань. Середній вік маніфестації – 60 років. Поширеність у віці 45–65 років сягає від 15 до 22 на 100 тис. осіб. Очікувана тривалість життя менша, ніж за ХА і ДТЛ; наявність в анамнезі бічного аміотрофічного склерозу (БАС) або паркінсонізму зменшує її ще значніше. Лобно-скроневая дегенерація – це вид дегенерації з варіабельною патологією, що характеризується накопиченням аномальних білків, насамперед у лобових і скроневих частках. Найпоширеніші відкладення – білки tau або TDP-43, депозити FUS виникають рідше. Вплив двох найпоширеніших варіантів відкладень полягає в зміні поведінки при ЛСД та розладах мовлення. Доповідач підмітив значну схожість із розладами за ХА (вплив білків tau) та БАС (вплив TDP-43).

Критерії консенсусу для змін поведінки за ЛСД:

- A. Рання поведінкова розгальмованість:
  - втрата манер та ввічливої поведінки у соціумі;
  - імпульсивні, необдумані або необережні дії.
- B. Рання апатія або інертність:
  - апатія;
  - інерційність.
- C. Рання втрата симпатії або емпатії:
  - знижена реакція на потреби та почуття інших;
  - зниження соціальної зацікавленості, взаємозв'язку або особистої теплоти.
- D. Рання персеверативна, стереотипна або компульсивна / ритуалістична поведінка:
  - прості повторювані рухи;
  - складна, компульсивна або ритуальна поведінка;
  - стереотипність мовлення.
- E. Гіпероральність і зміни дієти:
  - зміна харчових переваг;
  - переїдання, збільшене споживання алкоголю або цигарок;
  - споживання неїстівних предметів.
- F. Дефіцит виконавчої функції з відносним збереженням пам'яті та візуально-просторової функції за нейропсихологічного тестування (Rascovsky and Brain, 2011).

Інструменти оцінювання функціонального та соціального пізнання за ЛСД

У рутинній практиці лікаря-геріатра, психіатра та невролога є низка дієвих шкал, які допомагають швидко діагностувати деменцію. До них належать:

- Frontal Behavioural Inventory – Опитувальник щодо поведінки при ЛСД (Kertesz et al., 1997).
- Frontotemporal Lobar Degeneration-Modified Clinical Dementia Rating (FTLD-CDR) Scale – Клінічна шкала оцінювання фронтотемпоральної деменції (Knopman et al., 2007).
- Frontotemporal Dementia Rating Scale – Шкала оцінювання фронтотемпоральної деменції (Mioshi et al., 2010).
- Cambridge Behavioural Inventory – Кембриджський опитувальник щодо поведінки (Wear et al., 2008; Wedderburn et al., 2008).
- Functional Activities Questionnaire (FAQ) – Опитувальник щодо функціональних активностей (Pfeffer et al., 1982).

Значення ацетилхоліну при ЛСД

Ацетилхолін (АХ) є одним із ключових нейромедіаторів, відповідальних за передачу сигналів у нервовій системі. Він наявний у різних тканинах та органах, зокрема в нервовій системі, де продукується нейронами головного та периферичного нервового стовбура, базальних ядрах мозку, холінергічних

нейронах кори головного мозку та гіпокампа. Нейрони базального ядра (Мейнерта) проєктуються на всю ділянку неокортексту і залучені до підтримки уваги та когнітивної обробки вищого порядку. Ядро діагональної смуги (Брока) і ядра медіальної перегородки проєктуються в гіпокамп і генерують  $\theta$ -ритм, важливий для нормального функціонування пам'яті (Blumenfeld et al., 2010).

### Ефективність донепезилу

Донепезил рекомендовано для лікування пацієнтів із легкою та помірною деменцією. Зокрема, дефіцит АХ лежить в основі більшості когнітивних і некогнітивних порушень, що виникають при ХА. Про це свідчить ефективність застосування інгібіторів ацетилхолінергези (ІАХЕ), які підвищують рівень АХ у базальних відділах та корі головного мозку.

Результатом є такі зміни:

- редукція когнітивних розладів;
- поліпшення пам'яті, уваги та інтелектуальних операцій;
- нормалізація поведінки, регрес психічних розладів;
- зменшення виразності розладів «сон–неспанья»;
- підвищення рівня повсякденної активності.

Раніше його використовували тільки для пацієнтів із ХА, а тепер застосують у комбінації з іншими препаратами у хворих із змінами поведінки при ЛСД. Донепезил підвищує концентрацію АХ завдяки зворотному інгібуванню ферменту ацетилхолінергези, посилює холінергічну функцію ЦНС. Це підтверджують результати рандомізованих подвійних сліпих контрольованих плацебо клінічних досліджень за участю пацієнтів із легкою, помірною та тяжкою ХА (ARICEPT, 2006).

Донепезил рекомендовано для симптоматичного лікування деменції за типом ХА легкого або середнього ступеня тяжкості. Препарат слід приймати раз на добу перед сном. Упродовж першого місяця 5 мг/добу, за потреби курс фармакотерапії можна продовжити на другий та наступні місяці, але з дозуванням 10 мг/добу.

### Рекомендована комбінація для лікування помірної та тяжкої деменції

У патогенезі деменції є значущими дві ключові ланки:

1. Центральний ацетилхолінергічний дефект у кірковій речовині півкуль головного мозку і в гіпокампі та як наслідок – дефіцит АХ, найважливішого нейромедіатора. Саме на цю ланку діють ІАХЕ. Погіршення порушень пам'яті та інших когнітивних функцій за ХА залежить від наростання дефекту в згаданих ділянках головного мозку. Ступінь дефіциту АХ у коркових відділах тісно пов'язаний зі зменшенням кількості нейронів у базальних відділах головного мозку, особливо в зоні базального ядра Мейнерта, де розташовані нейрони, що продукують АХ. До того ж при ХА в кіркових відділах зменшується кількість холінергічних рецепторів.
2. Токсична дія глутамату на нейрони. Саме на цю ланку діє мемантин. Додавання мемантину є доцільним за відсутності динаміки після циклу лікування донепезилом. Власне, саме тому важливо діяти на обидві ланки помірної та тяжкої деменції та застосовувати комбінацію донепезилу і мемантину.

Михайло Михайлович зазначив, що дію мемантину через глутаматергічний шлях обґрунтовано даними досліджень. В оглядах серій клінічних випадків фіксували поліпшення параметрів нейропсихіатричної інвентаризації (NPI): складових апатії, збудження та тривоги. Це підтверджено в багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні за участю 80 пацієнтів, однак, у його межах не виявлено поліпшення показників поведінки. Отримані дані щодо впливу мемантину на стан пацієнтів свідчать про необхідність подальших досліджень, метою яких буде повніше розкриття потенціалу цього препарату за патологічних станів (Boxer et al., 2013; Swanberg, 2007; Boxer, 2009; Cummings, 2015; Chen, 2018).

### Схема дозування мемантину

Мемантин слід приймати пацієнтам із деменцією за типом ХА від легкого до важкого ступеня. Найкращою ефективністю препарату є за приймання раз на добу щодня в однаковий час. Перший тиждень – 5 мг/добу, другий – 10 мг/добу,

третій – 15 мг/добу, четвертий і за тривалішого застосування – 20 мг/добу. Зокрема, доведено біоеквівалентність препарату Мемокс® оригінальному мемантину (Clin. Report, 2007, Summary; bioequivalence study november 2006-004068-29).

Наприкінці своєї доповіді професор М.М. Орос підсумував, що нині бракує затверджених методів лікування прогресуючої ЛСД з явною ефективністю як симптоматичних, так і етіологічних підходів. Попри це, нейрохімічні та клінічні докази свідчать на користь застосування препаратів, що чинять вплив на серотонінову систему. За потреби можливо застосовувати антипсихотики, хоча це має бути обмеженим вибором. Є позитивні звіти про серії випадків використання атипичних антипсихотиків, проте їх приймати слід з обережністю.



Доповідь керівника Інституту геронтології ім. Чеботарьова НФ НАМН України з розробок та досліджень (м. Київ), керівника відділу вікової фізіології та патології нервової системи, к.мед.н. **Віктора Олександровича Холіна** була присвячена темі «Лікування різних типів деменції – мистецтво можливого».

Лікування деменції охоплює ланки:

- корекція когнітивного дефіциту, поведінкових розладів та емоційних порушень;
- збереження максимальної автономності пацієнта;
- зменшення інвалідизувального впливу захворювання;
- скорочення навантаження на доглядальників;
- збереження якості життя пацієнта та його близьких;
- запобігання розвитку ускладнень.

Ефективність лікування деменції альцгеймерівського типу є актуальним питанням, яке постійно досліджується. Базові препарати, як-от мемантин та донепезил, належать до ключових засобів боротьби із цим нейродегенеративним захворюванням (FDA, 2020). Мемантин, використовуваний для терапії помірної та тяжкої форм деменції, діє як антагоніст N-метил-D-аспаратних (NMDA)-рецепторів. Попри його потенційну користь, слід брати до уваги можливі побічні ефекти, як-от запаморочення, головний біль, закрепи та сплутаність свідомості.

З іншого боку, донепезил є IAXE, який застосовують для лікування легкої та помірної форм деменції. Хоча його ефективність визнана, важливо враховувати можливі побічні реакції, як-от нудота, блювання та діарея.

Сьогодні одним із перспективних напрямів лікування пацієнтів із деменцією є комбінована терапія мемантином і донепезилом для помірної й тяжкої її форм. Цей підхід поєднує антагоністичну дію на NMDA-рецептори та інгібування ацетилхолінестерази, що допомагає забезпечити додаткові переваги контролю симптомів. Проте важливо пам'ятати, що комбінована терапія може спричинити посилення побічних ефектів двох препаратів. Як зауважив Віктор Олександрович, подальше дослідження ефективності та безпеки комбінованої терапії мемантином і донепезилом є важливим кроком для розширення знань лікарів і поліпшення можливостей лікування деменції альцгеймерівського типу. Належна оцінка користі та ризиків цих препаратів є вирішальною ланкою для забезпечення найкращої медичної практики та підвищення якості життя пацієнтів, що страждають від цього захворювання.

### Фармакотерапія деменції: уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

Фармакотерапія деменції є важливим аспектом контролю цього нейродегенеративного захворювання. Для забезпечення єдиної та ефективної клінічної практики Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України розробило Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція», що став основою для раціонального призначення лікарських засобів. Зокрема, за легких і помірних форм деменції альцгеймерівського типу, IAXE є фармакотерапією першої лінії. Проте в окремих випадках можуть виникати непереносимість до цих препаратів або протипоказання до їх застосування. У такому разі мемантин є ефективним варіантом терапії. Крім того, мемантин також рекомендований за тяжких форм деменції альцгеймерівського типу та для лікування поведінкових порушень, наприклад агітації та агресії (МОЗ України, 2016).

Одним із препаратів, що використовують згідно з Уніфікованим клінічним протоколом, є донепезил. Він призначений для симптоматичного лікування легкої або середньої тяжкості деменції альцгеймерівського типу. Рекомендована доза становить 5 мг на добу протягом першого місяця, а надалі, у разі тривалого застосування, може збільшуватись до 10 мг на добу.

### Безпека та переносимість інгібіторів ацетилхолінестерази

Для лікування деменції легкого та помірної ступенів тяжкості препаратами першої лінії є IAXE:

- донепезил по 5-10 мг на добу (приймання раз на добу);
- ривастигмін по 3-12 мг на добу (приймання двічі на добу) або у формі трансдермального пластиру;
- галантамін по 8-24 мг на добу (приймання двічі на добу).

Вважається, що серед трьох брендів препаратів IAXE із відносно однаковою ефективністю для донепезилу

продемонстровано найкращу переносимість, він є найзручнішим для застосування (раз на добу) і найбільш дослідженим порівняно з ривастигміном та галантамінном.

Доповідач також зазначив, що важливо пам'ятати про обережне застосування донепезилу за деяких станів, як-от:

- синоатріальна та атріовентрикулярна блокада або синдром дисфункції синусового вузла;
- тяжка форма бронхіальної астми;
- супутня терапія β-адреноблокаторами;
- симптоми з боку сечовидільної системи;
- підвищений ризик пептичних виразок (виразкова хвороба в анамнезі або супутнє приймання нестероїдних протизапальних препаратів);
- можуть виникати і/або посилюватися екстрапірамідні симптоми.

### Вплив мемантину на когнітивні функції

Зокрема, ефективність мемантину вивчали в дев'яти дослідженнях за участю 2433 пацієнтів. Монотерапія мемантином поліпшувала когнітивні функції (стандартизована середня різниця [CPP]=-0,27; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,39 до 0,14; p=0,0001), зменшувала ознаки поведінкових розладів (CPP=-0,12; 95% ДІ від -0,22 до 0,01; p = 0,03), підвищувала повсякденну активність (CPP=-0,09; 95% ДІ від -0,19 до -0,00; p=0,05), покращувала оцінку глобальних функцій (CPP=-0,18; 95% ДІ від -0,27 до -0,09; p=0,0001) та полегшувала тяжкість (стадію) деменції (CPP = -0,23, 95% ДІ від -0,33 до -0,12; p=0,0001). Мемантин перевершував плацебо за впливом на частоту припинення лікування через неефективність (відношення ризиків [VR]=0,36; 95% ДІ 0,17-0,74; p=0,006). Крім того, він асоціювався з меншою агітацією порівняно з плацебо (VR=0,68; 95% ДІ 0,49-0,94; p=0,02). Між групами монотерапії мемантином та приймання плацебо не виявлено суттєвих відмінностей за частотою припинення лікування з усіх причин, частотою всіх небажаних явищ та деяких побічних ефектів, крім агітації (Matsunaga et al., 2015).

Отримані результати підтверджують і розширюють попередні докази того, що комбіноване лікування мемантином і донепезилом пацієнтів із помірним ступенем ХА, а також із помірною або тяжкою формою ХА, пов'язане зі значними перевагами. Воно сприяє значному зниженню частоти виразного клінічного погіршення, є безпечним і добре переноситься (Atri et al., 2013). За даними об'єднаного аналізу площі під кривою графіка даних рандомізованих досліджень ефективності за помірної / тяжкої ХА, додавання мемантину до донепезилу сприяло значущому зниженню частоти виразного клінічного погіршення. Така терапія є безпечною, добре переноситься, а її загальні клінічні переваги є щонайменше на 50% більшими, ніж за монотерапії (Atri et al., 2015).

### Судинна деменція

Для судинної деменції характерні такі симптоми:

- сповільненість думок;
- труднощі з плануванням і розумінням;
- проблеми з концентрацією уваги;
- зміни настрою, особистості чи поведінки;
- відчуття дезорієнтації та розгубленості;
- труднощі під час ходьби та утримання рівноваги;
- симптоми ХА (проблеми з мовленням та пам'яттю).

### Фармакотерапія за судинної деменції

Насамперед фармакотерапія спрямована на запобігання судинній деменції завдяки лікуванню основного захворювання, як-от гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет. Важливою стратегією лікування є контроль чинників ризику, які можуть збільшити ймовірність подальшого ушкодження судин головного мозку. Доведено, що лікування, спрямоване на чинники ризику, може поліпшувати результати, запобігати подальшому погіршенню стану або сприяти його відстроченню.

### Ефекти IAXE в лікуванні постінсультних когнітивних порушень та судинної деменції

За результатами метааналізу даних щодо лікування постінсультних когнітивних порушень та судинної деменції, показник за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (MMSE) у пацієнтів із постінсультними когнітивними порушеннями збільшувався після терапії IAXE на 24-му тижні лікування. Бали за шкалою оцінювання когнітивних функцій при ХА (ADAS-Cog) знижувалися на 6, 12, 18 і 24-му тижнях внаслідок основного лікування, але не приймання плацебо. Метааналіз продемонстрував, що застосування IAXE сприяє поліпшенню когнітивних функцій у пацієнтів із судинною деменцією та когнітивними порушеннями після інсульту без ризику побічних ефектів (Kim et al., 2020).

Підсумовуючи, В.О. Холін зазначив, що необхідно надалі проводити дослідження, щоб знайти ефективні та цілеспрямовані підходи до лікування пацієнтів із різними видами деменції. Такі тактики сприятимуть поліпшенню якості життя пацієнтів та зменшенню впливу цього нейродегенеративного захворювання.

Підготував **Денис Соколовський**

UA-DONE-PUB-062023-014



НЕ ДОЗВОЛЯЙ  
СПОГАДАМ ЗНИКАТИ!



**МЕМОКС**  
мемантин

- ◆ Рекомендований для лікування деменції альцгеймерівського типу<sup>1</sup>
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному мемантину<sup>2</sup>
- ◆ Вироблено в Європі (Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія)<sup>3</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МЕМОКС. Діюча речовина: Мемантин. Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг. Фармакотерапевтична група: Засоби, що застосовуються при деменції. Фармакологічні властивості: Мемантин являє собою потенціалзалежний, середньої афінності неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Мемантин регулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів. Показання: Хвороба Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм. Протипоказання: Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Побічні реакції: Гіперчутливість, сонливість, запаморочення, артеріальна гіпертензія, задишка, запор, головний біль тощо. Категорія відпуску: За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 1. Pink J, et al. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2018. P. 361. 2. Bioequivalence Study Number: 2006-004068-29, Clin. Report, Jan. 2007, Summary, p. 8. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Мемокс. Р. П. МОЗ України: №UA/13188/01/01, №UA/13188/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1664.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Група компаній Асіно, Швейцарія

www.acino.ua

# ПОДВІЙНА СИЛА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТУ



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Атерокард - РП МОЗ України № UA/3926/01/01 з 14.11.2019.  
Магнікор - РП МОЗ України № UA/11211/01/01 та № UA/11211/01/02 з 09.04.2020.



GMP STANDART

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

# Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів після інсульту: діагностика та невідкладна терапія

**Інсульт – це порушення кровообігу в головному мозку, викликане закупорюванням або розривом судин. Нестача кисню та глюкози призводить до смерті клітин мозку й порушення моторних функцій, мовлення чи пам'яті. Значна кількість осіб, які перенесли інсульт, частково або повністю втрачають можливість мати повноцінне життя. Летальність серед таких пацієнтів є дуже високою. Якісна медична допомога хворим після інсульту лишається вкрай важливою. Робоча група з інсульту, до складу якої увійшли представники Шотландської міжвузівської мережі з розробки методичних настанов (SIGN, 2023) та Ірландської національної клінічної програми з інсульту (INCPS, 2023), підготувала оновлені клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів з інсультом. Документ акредитований Національним інститутом охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) та є частковим оновленням видання 2016 р. Мета цих настанов – поліпшити якість надання медичної допомоги всім дорослим, які перенесли ішемічний чи геморагічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку (ТІА) або субарахноїдальний крововилив (САК). Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень розділу, присвяченого діагностиці й невідкладному лікуванню хворих протягом перших днів після інсульту чи ТІА для досягнення клінічної стабільності та запобігання розвитку ускладнень.**

## Надання медичної допомоги на догоспітальному етапі

У більшості осіб, які перенесли гострий інсульт (95%), перші симптоми виникають до потрапляння у лікарню. Дуже важливо, щоб громадськість та медичні працівники вмели розпізнати інсульт якомога раніше для надання вчасної екстреної допомоги. Зокрема, догоспітальні медичні заходи можуть скоротити загальний час лікування і поліпшити шанси пацієнта відповісти на невідкладну терапію.

Пацієнтів із раптовими вогнищевими неврологічними симптомами, оглянутих лікарями швидкої допомоги, слід обстежити на наявність гіпоглікемії (вимірювання рівня глюкози у капілярній крові) та інсульту або ТІА (за допомогою валідованих інструментів скринінгу). Тест FAST (Face Arm Speech Test – обличчя-рука-мовлення-тест) є оптимальним для виявлення пацієнтів із симптомами інсульту. Втім, в осіб з ознаками, наприклад, раптового порушення зору чи латералізованої мозочкової дисфункції інсульт буває важко запідозрити.

Такій категорії пацієнтів потрібні додаткові обстеження, перш ніж використовувати для оцінювання їхнього стану інші інструменти, як-от шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) та шкала для ранньої діагностики інсульту у відділенні екстреної допомоги (ROSIER) (Harbison et al., 2003; Working Party consensus, 2016).

Хворим зі збереженими неврологічними симптомами та підтвердженим інсультом / ТІА важливо якнайшвидше надати відповідну екстрену допомогу за гострого інсульту. Пацієнти з негативним результатом скринінгу, щодо яких усе ще є підозра на інсульт, мають отримувати терапію, як за інсульту, доки діагноз не виключений відповідним лікарем-фахівцем (Working Party consensus, 2016).

У разі надання догоспітальної допомоги особам із підозрою на інсульт слід максимально скоротити час від виклику швидкої до прибуття до лікарні. Пацієнтам із підозрюваним інсультом, що входять до групи ризику через стан дихальних шляхів, слід забезпечити належне лікування за допомогою аспірації, позиціонування та додаткових засобів для підтримання прохідності дихальних шляхів (Working Party consensus, 2016).

Крім того, пацієнтів із залишковими неврологічними симптомами або ознаками слід перевірити на наявність дисфагії (Working Party consensus, 2016). **Особам з підозрою на ТІА мають негайно прийняти ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 300 мг і впродовж доби пройти відповідне обстеження** (Lavalley et al., 2007; Rothwell et al., 2016). Пацієнти з підозрою на інсульт або ТІА мають перебувати під наглядом щодо фібриляції передсердь та інших аритмій (Working Party consensus, 2016).

## Лікування пацієнтів із ТІА й малим інсультом

### Діагностика

Будь-яка особа з гострим неврологічним синдромом, що повністю минув, потребує термінового огляду фахівця, щоб встановити діагноз і визначити, чи є причина його розвитку судинною. **Пацієнтам із гострими вогнищевими неврологічними симптомами, які цілком зникають протягом доби після початку (тобто є підозра на ТІА), слід негайно призначити АСК у дозі 300 мг, якщо немає протипоказань, і терміново скерувати на відповідне обстеження** (Rothwell et al., 2016; Guideline Development Group consensus, 2023).

Клініцистам не варто застосовувати такі інструменти оцінювання, як шкала ABCD2 (вік, артеріальний тиск,

клінічні особливості, тривалість симптомів і наявність цукрового діабету в анамнезі) для стратифікації ризику ТІА або визначення подальших варіантів лікування (Amarengo et al., 2012; Ildstad et al., 2021).

За наявними даними, ризик інсульту на 2-й день після підтвердженої ТІА становить 2-4,1%, а на 7-й – 3,9-6,5%. Тому особи з підозрюваною ТІА мають терміново пройти повну діагностику без подальшої стратифікації ризику (Giles and Rothwell, 2007).

Пацієнти з підозрою на ТІА, яка трапилася понад тиждень тому, мають бути обстежені лікарем-фахівцем з інсульту якнайшвидше протягом семи днів (Giles and Rothwell, 2007). Особам із підозрюваною ТІА та їхнім родичам / опікунам слід надати інформацію щодо розпізнавання симптомів інсульту та заходів, яких слід вживати у разі їх появи (Working Party consensus, 2016).

Крім того, пацієнтів із підозрою на ТІА слід обстежити, перш ніж прийняти рішення щодо виконання візуалізації головного мозку. Винятками є випадки, коли хворі приймають антикоагулянт або мають порушення згортання крові, коли необхідно терміново виконати комп'ютерну томографію (КТ) без контрастного посилення (Wardlaw et al., 2014; NICE, 2022).

Для осіб із підозрою на ТІА магнітно-резонансна томографія (МРТ) є основним методом візуалізації головного мозку для виявлення наявності та/або поширення ішемії мозку. Для пацієнтів із підозрюваною ТІА, у яких не можна виконати візуалізацію головного мозку впродовж семи днів після появи симптомів, МРТ із використанням імпульсної послідовності SWI (що дає змогу отримати зображення, зважені за неоднорідністю магнітного поля) або T2\*-зваженого зображення являє собою оптимальний спосіб виключення кровотечі (Wardlaw et al., 2014; NICE, 2022).

## Фармакотерапія та судинна профілактика

Пацієнти з короткочасними симптомами внаслідок підтвердженого цереброваскулярного захворювання мають високий ризик виникнення подальших судинних подій. Він є найвищим упродовж перших кількох днів, тож таким хворим необхідно надати невідкладне лікування.

**Пацієнтам із підтвердженим малим ішемічним інсультом або ТІА слід призначити лікування у межах вторинної профілактики, що передбачає:**

- модифікацію способу життя (зокрема, відмова від куріння та вживання алкоголю, здорове харчування, фізичні вправи);
- **антиагрегантну або антикоагулянтну терапію;**
- **високоінтенсивне лікування статинами;**
- **гіпотензивну терапію тiazидоподібними діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів тривалої дії або інгібіторами ангіотензинперетворювального фермента** (Rothwell et al., 2007; NICE, 2023).

Крім того, хворим після перенесеної ТІА або малого ішемічного інсульту доцільно застосовувати антитромбоцитарну терапію за відсутності протипоказань або високого ризику кровотечі. Необхідно якнайшвидше розглянути застосування таких режимів лікування:

1. Упродовж доби після ТІА або малого ішемічного інсульту за низького ризику кровотечі слід призначити подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ):

- **клопідогрель (початкова доза – 300 мг, потім 75 мг/добу)+АСК (початкова доза – 300 мг, потім 75 мг/добу протягом 21 дня) із подальшою монотерапією клопідогрелем у дозі 75 мг/добу або**

- **тікагрелор (початкова доза – 180 мг, потім 90 мг двічі на день)+АСК (початкова доза – 300 мг, потім 75 мг/добу впродовж 30 днів) із подальшою монотерапією тікагрелором у дозі 90 мг двічі на день або клопідогрелем по 75 мг/добу.**

2. Пацієнтам із ТІА або малим ішемічним інсультом, яким не підходить ПАТТ, варто призначити навантажувальну дозу клопідогрелю 300 мг із подальшим переходом до 75 мг/добу.

3. Слід розглянути інгібітор протонної помпи для одночасного застосування із ПАТТ, щоб знизити ризик шлунково-кишкової кровотечі.

4. У хворих із рецидивом ТІА або інсульту під час приймання клопідогрелю необхідно враховувати резистентність до даного препарату (Wang et al., 2021; Johnston et al., 2020).

Наведені вище тези підтверджені даними останніх досліджень. Так, у випробуванні CHANCE застосування ПАТТ, яку було розпочато протягом 24 год після розвитку епізоду, сприяло значущому зниженню частоти ішемічного інсульту в пацієнтів із ТІА або малим ішемічним інсультом: до 8,2% (АСК+клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг) порівняно з 11,7% у групі АСК (Wang et al., 2013). Своєю чергою, у дослідженні POINT ПАТТ, застосована впродовж 12 год після початку події, сприяла суттєвому зменшенню кількості випадків ішемічного інсульту: із 6,5 до 5% в осіб із ТІА або малим ішемічним інсультом, які отримували АСК чи АСК+клопідогрель у навантажувальній дозі 600 мг відповідно (Johnston et al., 2018).

Результати дослідження THALES підтвердили значне зниження частоти комбінованої кінцевої точки, що включала інсульт і смерть, у пацієнтів із ТІА високого ризику або малим ішемічним інсультом: до 5,5% у тих, хто впродовж доби почав приймати АСК+тікагрелор у навантажувальній дозі 180 мг порівняно із 6,6% у групі лікування АСК (Johnston et al., 2020).

Значна частка хворих після ТІА та інсульту має резистентність до клопідогрелю (Pan et al., 2017). Це пов'язано з генетичним поліморфізмом алеля гена CYP2C19, що спричиняє втрату функції ферменту та зниження чутливості до препаратів. У підгрупі пацієнтів із цією особливістю в межах дослідження CHANCE-2 ризик ішемічного інсульту був значно знижений і становив 7,6% у групі терапії клопідогрелем (90 днів)+АСК (21 день) та 6% – у хворих, що приймали тікагрелор (90 днів)+АСК (21 день) (Wang et al., 2021).

**Пацієнтам із ТІА або ішемічним інсультом слід негайно розпочати високоінтенсивну статинотерапію: наприклад, аторвастатином у дозі 20-80 мг/добу** (Rothwell et al., 2007; NICE, 2023).

Своєю чергою, пацієнтам із неінвалідизувальним ішемічним інсультом або ТІА та фібриляцією передсердь доцільно призначити антикоагулянт швидкої дії, шойно буде виключено внутрішньочерепну кровотечу (за відсутності інших протипоказань) (Working party consensus, 2016).

Варто додати, що хворим із перенесеним ішемічним інсультом або ТІА, які є кандидатами на каротидне втручання, слід виконати візуалізацію сонних мозкових артерій упродовж доби після висновку фахівця. Ця процедура передбачає дуплексне ультразвукове дослідження сонної артерії, КТ- або МРТ-ангіографію (Guideline Development Group consensus, 2023).

Пацієнтів із ТІА або гострим неінвалідизувальним ішемічним інсультом зі стабільною неврологічною симптоматикою, які мають симптоматичний виразний каротидний стеноз 50-99%, слід:

- обстежити та скерувати для виконання каротидної ендартеректомії, яку необхідно здійснити якнайшвидше протягом семи днів після появи симптомів;

- отримати оптимальне фармакологічне лікування: антитромбоцитарну терапію, препарати для контролю артеріального тиску (АТ) та зниження рівня холестерину, зокрема із застосуванням дієти, а також рекомендації щодо способу життя, наприклад припинення куріння (Working party consensus, 2016; NICE, 2023).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Особам із ТІА або гострим неінвалідизувальним ішемічним інсультом, які мають легкий або помірний каротидний стеноз (<50%):

- не слід проводити каротидне втручання;
- доцільно призначити оптимальне фармакологічне лікування: антитромбоцитарну терапію, препарати для контролю АТ та зниження рівня холестерину, зокрема із застосуванням дієти, а також рекомендації щодо способу життя, наприклад припинення куріння (Working party consensus, 2016; NICE, 2023).

Хворих, у яких, попри оптимальну медикаментозну терапію, стався рецидив транзиторних вогнищевих неврологічних симптомів, і в яких джерело емболії було виключене, слід повторно обстежити для встановлення альтернативного неврологічного діагнозу (Working party consensus, 2016).

Для пацієнтів, які є кандидатами для проведення каротидного, але не відкритого хірургічного втручання (як-от каротидна біфуркація, повторний стеноз після ендартеректомії, стеноз сонної артерії, пов'язаний із променевою терапією), доцільно розглянути виконання каротидної ангіопластики та стентування (Esonomopoulos et al., 2011; Bonati et al., 2012). Осіб, які перенесли каротидну ревазуляризацию, має оглянути фахівець з інсульту для оптимізації фармакологічних аспектів вторинної судинної профілактики (Working party consensus, 2016).

### Діагностика й терапія гострого інсульту

Пацієнти з перенесеним інсультом потребують невідкладної медичної допомоги. Тож для оптимізації ведення таких хворих не має бути затримок у виконанні діагностики та призначенні відповідного лікування. Усі пацієнти з гострим розвитком фокального неврологічного синдрому, що супроводжується персистувальними симптомами та ознаками, потребують термінового діагностичного обстеження. Це необхідно для підтвердження наявності гострого інсульту та виключення інших станів, які передбачають окреме спеціалізоване лікування.

Для збільшення потенційної користі ревазуляризації та невідкладної терапії за внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) потрібен своєчасний доступ до сучасних методів візуалізації, зокрема КТ- або МРТ-ангіографії, та перфузії.

Основні причини інсульту, як-от хвороби серця, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія, потребують окремої діагностики та лікування.

Пацієнти з підозрою на гострий інсульт мають бути негайно госпіталізовані та обстежені лікарем-фахівцем для визначення невідкладної терапії. Особам із підозрюваним гострим інсультом слід якнайшвидше виконати томографію головного мозку (максимально впродовж години після прибуття до лікарні). Хворим із перенесеним ішемічним інсультом, які є кандидатами для механічної тромбектомії, слід негайно виконати КТ-ангіографію артерій, від дуги аорти до маківки; втім, це не має виключати виконання внутрішньовенного тромболізу.

До того ж пацієнтам із відстроченими ознаками інсульту, яким потенційно показано реперфузію, необхідно якнайшвидше виконати КТ- або МРТ-перфузію (максимально впродовж години після госпіталізації) (Qureshi et al., 2016; NICE, 2022; Emberson et al., 2014).

Альтернативою для осіб з інсультом є МРТ у режимі DWI-FLAIR. Зокрема, виконання МРТ головного мозку з використанням імпульсної послідовності DWI (дає змогу отримати дифузійно-зважені зображення), SWI або T2\*-зваженого зображення слід розглянути у хворих із підозрою на гострий інсульт за діагностичної невизначеності (Wardlaw et al., 2014).

### Лікування пацієнтів з ішемічним інсультом

Сьогодні тромболізіс із застосуванням альтеплази виконують 10-11% пацієнтів із гострим інсультом у Великій Британії та Ірландії (Sentinel Stroke National Audit Program, 2022; National Office of Clinical Audit in Ireland, 2023). Лікування за допомогою тромболізу при інсульті має проводити лише навчений медичний персонал із відповідним досвідом та знаннями про протипоказання до лікування та ведення осіб із такими ускладненнями, як погіршення неврологічного статусу.

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, незалежно від віку чи тяжкості інсульту, у яких є можливість розпочати лікування впродовж 4,5 год після розвитку епізоду, слід розглянути виконання тромболізу альтеплазою або тенектеплазою (Emberson et al., 2014; Menon et al., 2022).

За даними метааналізу результатів випробувань EXTEND, ECASS-4 та EPITHET, підгрупа пацієнтів із напівтінню за перфузійної візуалізації між 4,5 і 9 год після початку епізоду або з інсультом при пробудженні отримала користь внутрішньовенного введення альтеплази (зростання частоти позитивних результатів на 7%) (Ma et al., 2019; Ringleb et al., 2019).

У дослідженні ENCHANTED, присвяченому порівнянню нижчої (0,6 мг/кг) дози альтеплази зі стандартною, ризик ВМК та ранньої смерті виявився нижчим у разі застосування меншої дози. Проте переконливих доказів того, що дози були еквівалентні за ефективністю, не отримано (Anderson et al., 2016).

Своєю чергою, метааналіз чинників ризику ВМК у разі застосування альтеплази свідчить про більшу ймовірність його виникнення в осіб із фібриляцією передсердь, застійною серцевою недостатністю, порушенням функції нирок, лейкоцезом, а також тих, хто раніше отримував антитромбоцитарну терапію (Whiteley et al., 2012).

За даними низки рандомізованих контрольованих досліджень, не зафіксовано кращих клінічних наслідків на тлі лікування тенектеплазою порівняно з альтеплазою в осіб із гострим ішемічним інсультом (Menon et al., 2022; Wang et al., 2023).

Проте є дані, що в осіб з оклюзією великої артерії перед запланованою тромбектомією тенектеплаза (0,25 мг/кг) може бути дієвішою за альтеплазу в разі введення протягом 4,5 год після початку інсульту (Campbell et al., 2018).

В осіб із гострим ішемічним інсультом, які є кандидатами для виконання тромболізу, перед початком лікування слід знизити АТ до рівня <185/110 мм рт. ст. (Wardlaw et al., 2012). Хворим із перенесеним гострим ішемічним інсультом, що підлягають механічній тромбектомії, слід виконати попередній внутрішньовенний тромболізіс (за відсутності протипоказань) (Mitchell et al., 2022; Turc et al., 2022).

Крім того, для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом системи кровопостачання передньої частини головного мозку й показником 0-2 бали за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) доцільно розглянути проведення комбінованого внутрішньовенного тромболізу та екстракції внутрішньоартеріального тромбу. Процедури виконують за наявності проксимальної внутрішньочерепної оклюзії великої артерії, що спричиняє інвалідизувальний неврологічний дефіцит; розпочати їх можна протягом 6 год після початку епізоду.

Своєю чергою, для осіб із гострим ішемічним інсультом системи кровопостачання передньої частини головного мозку й протипоказанням до внутрішньовенного тромболізу (але не тромбектомії), які мають показник 0-2 бали за mRS, слід розглянути видалення внутрішньоартеріального тромбу.

Процедуру застосовують за наявності проксимальної внутрішньочерепної оклюзії великої артерії, яка призводить до інвалідизувального неврологічного дефіциту; розпочати її можна впродовж 6 год після початку епізоду (Goyal et al., 2016).

Хворі на гострий ішемічний інсульт системи кровопостачання передньої частини мозку з оклюзією проксимальної внутрішньочерепної великої артерії, що спричиняє інвалідизувальний неврологічний дефіцит, який виник 6-24 год тому (зокрема з інсультом при пробудженні), та показником 0-1 бал за mRS є кандидатами для екстракції внутрішньоартеріального тромбу за умови дотримання таких критеріїв візуалізації:

- від 6 до 12 год:  $\geq 3$  бали за шкалою оцінювання початкових змін на КТ при інсульті (ASPECTS), незалежно від розміру вогнища інфаркту;
- від 12 до 24 год:  $\geq 3$  бали за ASPECTS і невідповідність перфузії згідно з даними КТ або МРТ (понад 15 мл), незалежно від розміру вогнища інфаркту (Sarraj et al., 2023; Huo et al., 2023).

У пацієнтів із гострим ішемічним інсультом системи кровопостачання задньої частини мозку протягом 12 год після початку епізоду слід розглянути можливість виконання механічної тромбектомії (у поєднанні з тромболізісом за потреби), якщо вони мають підтверджену оклюзію внутрішньочерепної хребетної або базиллярної артерії та  $\geq 10$  балів за шкалою NIHSS. Необхідно бути обережними в разі розгляду питання щодо механічної тромбектомії для пацієнтів, у яких минуло від 12 до 24 год після початку захворювання та/або пацієнтів віком >80 років – через брак даних щодо цих груп хворих (Tao et al., 2022; Jovin et al., 2022).

Ефективність тромбектомії та оптимальної фармако-терапії за оклюзії базиллярної артерії порівнювали у рандомізованому дослідженні ATTENTION (Tao et al., 2022).

Отримані дані підтвердили перевагу тромбектомії з абсолютною різницею 23,2%. У рандомізованому випробуванні BAOCHE за участю пацієнтів, у яких минуло від 6 до 24 год після початку інсульту, також було продемонстровано вищу користь тромбектомії порівняно з оптимальним медикаментозним лікуванням з абсолютною різницею 22,1% (Jovin et al., 2022).

Вибір анестезії для тромбектомії має ґрунтуватися на індивідуальній оцінці чинників ризику пацієнта, технічних вимогах процедури та інших клінічних характеристиках, як-от рівень свідомості та ступінь агітації хворого (Mortimer et al., 2021; Maurice et al., 2022).

Для осіб з інфарктом у басейні середньої мозкової артерії (СМА), які відповідають наведеним нижче критеріям, може бути доцільним виконання декомпресійної гемікраніектомії. Їх має оглянути нейрохірург та надати лікування впродовж 48 год після початку інсульту:

- оцінка за шкалою mRS до інсульту 0-1 бал;
- клінічні ознаки, що вказують на інфаркт СМА;
- оцінка за шкалою NIHSS >15 балів;
- зниження рівня свідомості до  $\geq 1$  бала за пунктом 1a NIHSS;
- ознаки інфаркту щонайменше 50% СМА на КТ із/без додаткового інфаркту передньої чи задньої мозкової артерії або об'єм інфаркту >145 мл на МРТ у режимі DWI (Cruz-Flores et al., 2012; Juttler et al., 2014).

Пацієнти з гострим ішемічним інсультом, яким виконують тромболізіс, мають розпочати приймання антиагрегантів через 24 год за відсутності протипоказань та після виключення великої кровотечі. Хворим, які перенесли інвалідизувальний гострий ішемічний інсульт, слід якнайшвидше застосувати АСК у дозі 300 мг упродовж доби (якщо немає протипоказань). Лікування АСК по 300 мг/добу необхідно продовжити до двох тижнів після початку інсульту, а вже потім розпочати тривалу антитромботичну терапію (Sandercock et al., 2015).

Особам із гострим ішемічним інсультом та диспепсією в анамнезі при застосуванні антитромбоцитарних засобів на додаток до АСК доцільно призначити інгібітор протонної помпи. Пацієнтам із гострим ішемічним інсультом, які мають алергію на АСК або непереносимість згаданого препарату, варто використовувати альтернативний антиагрегант (наприклад, клопідогрель) (NICE, 2010). Результати дослідження ENCHANTED засвідчили нижчий ризик ВМК та ранньої смерті за лікування альтеплазою у меншій дозі (0,6 мг/кг) порівняно зі стандартною без переконливих доказів того, що дози були еквівалентної ефективності (Anderson et al., 2016).

### Лікування пацієнтів із внутрішньомозковим крововиливом

Близько 11% усіх пацієнтів, які потрапили з гострим інсультом до лікарень у Великій Британії та Ірландії, мали ВМК (Kelly et al., 2012; Intercollegiate Stroke Working Party, 2016). До того ж стан таких хворих може швидко погіршуватися, тож спеціаліст має виконати якнайшвидший моніторинг.

Пацієнтам із ВМК на тлі лікування антагоністами вітаміну К (АВК) необхідно терміново відмінити антикоагулянт та застосувати комбінацію концентрату протромбінового комплексу (КПК) та вітаміну К внутрішньовенно (Working Party consensus, 2016).

Зокрема, особам із ВМК, що асоційовані з терапією прямими оральними антикоагулянтами (ПОАК), слід негайно змінити антикоагулянт.

Хворим, які приймають дабігатран, слід призначити ідаруцизумаб. За результатами вивчення його ефективності в пацієнтів, які приймали прямий інгібітор тромбіну дабігатран, цей препарат є безпечним, швидко діє та ефективно усуває антикоагулянтний ефект (Pollack et al., 2017). Якщо ідаруцизумаб недоступний, можна розглянути можливість використання концентрату 4-факторного протромбінового комплексу (КПК-4Ф). Для пацієнтів, які отримують інгібітори фактора Ха, також імовірна доцільність застосування КПК-4Ф, а андексанет альфа можна розглянути в межах рандомізованого контрольованого дослідження (Pollack et al., 2017).

Для осіб із гострим спонтанним ВМК та систолічним АТ 150-220 мм рт. ст. слід розглянути питання щодо термінового лікування впродовж 6 год після появи симптомів, спрямованого на досягнення систолічного АТ 130-139 мм рт. ст. протягом години і підтримування на такому рівні щонайменше сім днів, якщо:

1. Оцінка за шкалою коми Глазго (GCS) становить  $\leq 5$  балів.
2. Гематома є дуже великою і можливий летальний наслідок.

3. Виявлено макросудинну або структурну причину гематоми.

4. Заплановано невідкладну операцію з видалення гематоми за контролю АТ (Qureshi et al., 2016; NICE, 2022).

Крім того, особи з ВМК за погіршення мають бути негайно скеровані на повторну візуалізацію головного мозку (Guideline Development Group consensus, 2023). У пацієнтів із ВМК, у яких розвивається гідроцефалія, слід розглянути можливість хірургічного втручання, як-от встановлення зовнішнього вентрикулярного дренажу (Working Party consensus, 2016).

Хворих із ВМК, у яких локалізація крововиливу або інші візуалізаційні ознаки свідчать про наявність церебрального венозного тромбозу (ЦВТ), необхідно терміново обстежити за допомогою КТ- або МРТ-венографії (van Asch et al., 2015).

Внутрішньоартеріальна цифрова субтракційна ангіографія є еталонним стандартом для виявлення всіх макросудинних аномалій, окрім кавернозних мальформацій, які потребують проведення МРТ. Проте ця процедура пов'язана з незначним (0,5-1%), але серйозним ризиком тяжких судинних і неврологічних ускладнень.

Так, за результатами Кокранівського огляду виявлено, що неінвазивна ангіографія (КТА або МРА) усєї судинної мережі мозку має хорошу діагностичну точність порівняно з внутрішньоартеріальною ангіографією (Josephson et al., 2015).

Для визначення наявності макросудинної причини інсульту та потенційної користі внутрішньоартеріальної церебральної ангіографії слід враховувати результати проспективного дослідження DIAGRAM (van Asch et al., 2015; Hilken et al., 2018).

За отриманими даними, застосування ранньої церебральної неінвазивної ангіографії (КТА/МРА впродовж 48 год від початку інсульту) може бути доцільним для всіх пацієнтів віком 18-70 років із гострим спонтанним ВМК і без раку в анамнезі, які не приймали антикоагулянти, за винятком: осіб віком >45 років з артеріальною гіпертензією і крововиливом у базальні ганглії, таламус або задню черепну ямку. Якщо результати є нормальними або непереконливими, через три місяці слід розглянути виконання МРТ / МРА з візуалізацією у режимі SWI (Guideline Development Group consensus, 2023).

### Лікування пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом

Упродовж останніх років поширеність САК у Великій Британії та Ірландії знижується, як і рівень смертності, завдяки вдосконаленню діагностики та лікуванню (Kelly et al., 2012; Mukhtar et al., 2016).

Однак САК досі є причиною орієнтовно 5% усіх гострих інсультів. Частота летальних випадків серед осіб із САК, які не встигають отримати допомогу в лікарні, становить 10-15%. Рівень загальної виживаності – близько 70%, але серед пацієнтів, госпіталізованих до нейрохірургічного відділення з підтвердженою аневризмою, вдається врятувати 85%. Смертність і несприятливі наслідки зростають із віком та є найвищими у віковій групі від 65 років, а також серед хворих із поганим клінічним статусом (Society of British Neurosurgeons, 2006).

Діагностика та лікування для запобігання повторній кровотечі з аневризми є вкрай важливими, щоб запобігти летальним випадкам:

1. КТ головного мозку є найчутливішим методом для виявлення крові в субарахноїдальних просторах.

2. У разі отримання негативного результату КТ може знадобитися люмбальна пункція через 12 год (або протягом 14 днів, якщо хворий був госпіталізований несвоечасно), адже чутливість КТ щодо САК після інсульту знижується із часом.

3. Необхідне виконання спектрофотометрії спинно-мозкової рідини на ксантохромію (Working Party consensus, 2016).

Особі з підтвердженим САК мають бути негайно скеровані на неврологічне обстеження (для виявлення ознак погіршення) та отримувати німодипін у дозі 60 мг що 4 год, якщо немає протипоказань (Barker and Ogilvy, 1996). Хворим із САК слід виконати КТ- або МРТ-ангіографію з/без внутрішньоартеріальної ангіографії для визначення місця кровотечі. За потреби має бути призначено специфічну терапію шляхом ендovasкулярної емболізації або хірургічного кліпування. Лікування аневризми слід проводити протягом 48 год із моменту розвитку інсульту відповідно до клінічного статусу пацієнтів або впродовж щонайбільше 48 год після встановлення діагнозу (Molyneux et al., 2005; Society of British Neurosurgeons, 2006).

За хворими, які перенесли САК, слід спостерігати для виявлення розвитку ускладнень, які піддаються лікуванню, як-от гідроцефалія та церебральна ішемія. Після невідкладної терапії осіб із САК необхідно обстежити щодо наявності артеріальної гіпертензії та потреби кинути курити. Також після САК значна частка пацієнтів потребують спеціальної нейрореабілітації, зокрема з відповідною клінічною / нейропсихологічною підтримкою. Більшість із них мають довготривалі симптоми, як-от швидка втомлюваність і когнітивні порушення (Working Party consensus, 2016).

### Менежмент пацієнтів із цервікальною артеріальною дисекцією

У незначній кількості пацієнтів із гострим ішемічним інсультом основною причиною його розвитку є розшарування сонної або хребетної артерії. Оскільки нині неінвазивна каротидна й вертебральна візуалізація стала доступнішою та якіснішою, частка осіб із цим діагнозом зростає. Це група хворих зазвичай молодшого віку які, можливо, мають травму шиї в анамнезі.

Усіх пацієнтів із підозрою на цервікальну артеріальну дисекцію слід обстежити за допомогою КТ або МРТ, зокрема з ангіографією (Working Party consensus, 2016). Особам із гострим ішемічним інсультом на тлі цервікальної артеріальної дисекції необхідно виконати тромболізис, якщо вони відповідають усім критеріям (Zinkstok et al., 2011; Engelter et al., 2012).

Такі хворі мають отримувати лікування антикоагулянтами або антиагрегантами протягом щонайменше трьох місяців (CADISS Trial Investigators, 2015).

За даними рандомізованого контрольованого дослідження CADISS, за участю пацієнтів із симптоматичною дисекцією сонної та хребетної артерій, не спостерігалось суттєвої різниці між антикоагулянтною та антитромбоцитарною терапією у профілактиці повторного інсульту або смерті. Частота інсульту виявилася низькою (2%) упродовж трьох місяців, без летальних наслідків (CADISS Trial Investigators, 2015).

За результатами метааналізу двох досліджень S. DeBette et al. (2021), через три місяці не виявлено значущих відмінностей між лікуванням антикоагулянтами та антиагрегантами щодо частоти комбінованої кінцевої точки, яка включала ішемічний інсульт і велику кровотечу. У пацієнтів на антикоагулянтній терапії ризик ішемічного інсульту становив 0,18; великої кровотечі – 3,28.

Пацієнтам із цервікальною артеріальною дисекцією, які приймають антикоагулянт, можна застосовувати ПОАК чи АВК упродовж трьох місяців. Для осіб із гострим ішемічним інсультом або вторинною ТІА можна розглянути ПАТТ (АСК і клопидогрелем) упродовж перших 21 днів, після чого призначити антитромбоцитарну монотерапію щонайменше через три місяці після початку епізоду (DeBette et al., 2021; Guideline Development Group consensus, 2023).

### Лікування пацієнтів із церебральним венозним тромбозом

ЦВТ належить дорідкісних причин розвитку гострого інсульту. Головний біль, судоми та фокальний (іноді двобічний) неврологічний дефіцит є його типовими ознаками. Найбільш можливе виникнення ЦВТ у пацієток зі схильністю до протромбозу (наприклад, під час вагітності) або з місцевою інфекцією, дегідратацією чи злов'язним новоутворенням, тому важливо виявити основну причину його появи.

Як зазначають дослідники, у великому реєстрі, що уміщував дані 11 тис. 400 пацієнтів із ЦВТ, 2% померли у лікарні (Nasr et al., 2013). Особи похилого віку та хворі на сепсис мали найвищий ризик внутрішньолікарняної летальності. Гідроцефалія, внутрішньочерепний крововилив і моторні порушення також були пов'язані з несприятливим результатом.

Усіх пацієнтів із підозрою на наявність ЦВТ необхідно обстежити за допомогою КТ або МРТ, зокрема з венографією. Хворі на ЦВТ, зокрема із вторинним крововиливом у мозок, мають отримувати антикоагулянти у повній дозі (спочатку гепарин, а потім варфарин із цільовим міжнародним нормалізованим відношенням 2-3) упродовж щонайменше трьох місяців, якщо немає супутніх захворювань, які перешкоджають їх використанню (Coutinho et al., 2011; Working Party consensus, 2016).

Серії випадків демонструють, що антикоагулянт є препаратом вибору для пацієнтів із ЦВТ та асоційований зі зниженням смертності (Stam et al., 2002).

За результатами Кокранівського огляду двох невеликих досліджень, підтверджено користь антикоагулянтної

терапії після ЦВТ протягом щонайменше трьох місяців (Coutinho et al., 2011).

### Допомога хворим за гострого інсульту

Багато пацієнтів із гострим неврологічним дефіцитом, вторинним щодо судинних захворювань, мають супутні ускладнення, що потребують уваги під час і після первинної діагностики та специфічного для інсульту лікування. Три чверті осіб із гострим інсультом мають принаймні одне, а кожен десятий – щонайменше три коморбідні захворювання (Intercollegiate Stroke Working Party, 2016).

Хворим слід надавати спеціалізовану допомогу в інсультному відділенні, насамперед спрямовану на збереження життя, обмеження пошкодження мозку та запобігання ускладненням, перш ніж розпочати реабілітацію (Middleton et al., 2011). У пацієнтів з інсультом часто виникають значні порушення фізіологічного гомеостазу, тож необхідний ретельний моніторинг їхнього клінічного стану, зокрема таких показників:

1. Рівень свідомості (Middleton et al., 2011).
2. Вміст глюкози у крові – підтримання в діапазоні 5-15 ммоль/л із ретельним контролем для уникнення гіпоглікемії (Working Party consensus, 2016).
3. АТ – пацієнти мають отримувати препарати для зниження АТ, якщо є показання для проведення невідкладної терапії, як-от:
  - систолічний АТ >185 мм рт. ст. або діастолічний АТ >110 мм рт. ст., якщо хворий відповідає критеріям для застосування тромболізу за потреби;
  - гіпертонічна енцефалопатія;
  - гіпертонічна нефропатія;
  - гіпертонічна хвороба з розвитком серцевої недостатності або інфаркту міокарда;
  - розшарування аорти;
  - прееклампсія або еклампсія (Bath and Krishnan, 2014; Working Party consensus, 2016).
4. Насичення киснем – додатковий кисень потрібен лише якщо показник становить <95% і немає протипоказань (Roffe et al., 2011).
5. Гідратація та живлення – насамперед протягом 4 год із моменту госпіталізації, надалі – підтримання на належному рівні (Working Party consensus, 2016).
6. Температура тіла (Middleton et al., 2011).
7. Серцевий ритм (Middleton et al., 2011).
8. Можливість ковтання – протягом 4 год після прибуття хворих до лікарні та до отримання їжі, рідини або медикаментів (Gray et al., 2017).

Пацієнти з гострим інсультом, які приймали антигіпертензивні препарати, мають відновити пероральну терапію, щойно їхній стан стабілізується, і вони зможуть безпечно ковтати ліки (Bath, Krishnan, 2014; Working Party consensus, 2016). Зокрема, особи з гострим ішемічним інсультом мають отримувати високоінтенсивне лікування аторвастатином у дозі 20-80 мг/добу після відновлення функції ковтання. Хворим із первинним ВМК слід призначити статинотерапію, насамперед, з огляду на наявність серцево-судинного ризику, а не для вторинної профілактики ВМК (Amarengo, Labreuche, 2009; NICE, 2023).

Пацієнти з гострим інсультом, які приймали антигіпертензивні препарати, мають відновити пероральну терапію, щойно їхній стан стабілізується, і вони зможуть безпечно ковтати ліки (Bath, Krishnan, 2014; Working Party consensus, 2016). Зокрема, особи з гострим ішемічним інсультом мають отримувати високоінтенсивне лікування аторвастатином у дозі 20-80 мг/добу після відновлення функції ковтання. Хворим із первинним ВМК слід призначити статинотерапію, насамперед, з огляду на наявність серцево-судинного ризику, а не для вторинної профілактики ВМК (Amarengo, Labreuche, 2009; NICE, 2023).

### Лікування пацієнтів із тромбозом глибоких вен та емболією легеневої артерії

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і емболія легеневої артерії (ТЕЛА) є поширеними ускладненнями геміплегічного інсульту. При цьому до 50% пацієнтів мають тромб у литці або стегні паретичної кінцівки (Kelly et al., 2004).

Для пацієнтів в умовах знерухомилення після гострого інсульту слід розглянути застосування періодичної пневматичної компресії протягом трьох днів після госпіталізації для профілактики ТГВ. Лікування має тривати безперервно протягом 30 днів або доки пацієнт не стане рухоми, або не буде виписаний (CLOTS Trials Collaboration, 2014).

Хворим у нерухомому стані після гострого інсульту не слід регулярно вводити низькомолекулярний гепарин або використовувати градуйовані компресійні панчохи для профілактики ТГВ (Geeganage et al., 2013).

Пацієнти з ішемічним інсультом і симптоматичним ТГВ або ТЕЛА мають отримувати антикоагулянтну терапію за відсутності протипоказань. Для осіб із ВМК і симптоматичним ТГВ або ТЕЛА доцільним може бути встановлення кава-фільтра (Working Party consensus, 2016).

Підготувала **Олена Коробка**

# Ефективність есциталопраму за постінсультної депресії

**Щороку до 795 тис. осіб у США переносять новий або повторний інсульт (Mozafarian et al., 2016). За результатами метааналізу епідеміологічних даних, у 31% пацієнтів розвивається депресія протягом 5 років після інсульту. Постінсультна депресія (ПІД) може погіршувати когнітивний рівень та повсякденну активність, спричиняти негативні наслідки для реконвалесцентів і збільшувати навантаження на тих, хто їх доглядає (Ayerbe et al., 2013). Есциталопрам, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), є ефективним засобом для лікування та профілактики ПІД. Пропонуємо до вашої уваги огляд метааналізу даних рандомізованих клінічних досліджень R.F. Feng et al. Efficacy of escitalopram for poststroke depression: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2022 Feb 28; 12 (1): 3304, у яких порівнювали ефективність есциталопраму та плацебо, оцінюючи тяжкість депресії, частоту її симптомів, небажані явища та інші значущі клінічні результати.**

Як зазначають дослідники, нині етіологічні механізми ПІД чітко не з'ясовані, проте у проведених дослідженнях доведено синергічний вплив психологічного, соціального та біологічного чинників на її розвиток (De Ruyck et al., 2014; Hackett et al., 2005).

Есциталопрам є СІЗЗС із низькою ймовірністю лікарських взаємодій, а тому підходить для пацієнтів з інсультом, що отримують комплексну терапію (Puri et al., 2014). Зокрема, доведено, що есциталопрам є ефективним засобом для лікування та профілактики ПІД, але все ще існують певні суперечності щодо результатів досліджень його ефективності (Robinson et al., 2008; Kim et al., 2017).

У рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) R.G. Robinson et al. (2008) продемонстрували, що застосування есциталопраму є безпечним для профілактики ПІД, а також поліпшує повсякденну активну діяльність і соціальну функцію. Результати дослідження також засвідчили, що за терапії есциталопрамом немає значних відмінностей щодо впливу на когнітивні функції порівняно з лікуванням, спрямованим на розв'язання проблем (Problem-Solving Therapy, PST), і плацебо.

Однак, за даними дослідження ефективності есциталопраму, яке провели J.S. Kim et al. (2017), частота виникнення помірних / тяжких симптомів депресії і побічних ефектів не є статистично значущою (за винятком діареї, неврологічних дефектів, впливу на повсякденну активність, когнітивні та рухові функції).

## Матеріали та методи дослідження

### Стратегія пошуку та відбір досліджень

Для метааналізу відібрали РКД, які відповідали критеріям включення. Зокрема, вивчали показники за інструментами оцінювання депресії, частоту розвитку ПІД, небажані явища, а також функціональні результати.

### Відбір і характеристика досліджень

Пошук виконували у базах даних (Medline, Embase, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Clinical Trials.gov, CNKI, Wan fang, VIP), вибираючи статті, опубліковані до травня 2021 року. Було відібрано 11 статей (результати досліджень за участю загалом 1 тис. 374 учасників, рандомізованих у групу есциталопраму або контрольну групу).

У дев'яти РКД спостереження відбувалося наприкінці лікування, а у двох – тривало й після його закінчення, однак, автори не змогли отримати детальні дані досліджень J.S. Kim et al. (2017) через 6 міс. і K. Mikami et al. (2011) через 18 міс. Так, у п'яти учасники страждали від депресії на момент відбору до дослідження. Крім того, у низці досліджень учасники не мали діагнозу депресії під час набору. У більшості РКД виключалися учасники з дефіцитом сприйняття інформації, афазією та нестабільним станом здоров'я.

### Критерії включення:

1. До дослідження включали РКД з учасниками, у яких клінічно підтверджено діагноз інсульту.

2. Учасники експериментальних груп приймали есциталопрам (у будь-якому дозуванні, із будь-яким способом введення), а члени контрольних груп отримували плацебо.

**Основні результати:** показники тяжкості депресії за шкалою депресії Гамільтона (HAMD), частоти

виникнення ПІД та небажаних подій, зокрема побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, статевої, серцево-судинної систем тощо.

**Вторинні результати:** оцінка неврологічного дефіциту, повсякденної активності, когнітивних порушень і рухової функції. Для функціональних показників дослідники віддавали перевагу шкалі оцінювання інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS), індексу Бартела, шкалі оцінювання рухової функції Фугля-Меєра, короткій шкалі оцінювання психічного статусу (MMSE) та Монреальській шкалі оцінювання когнітивних функцій (MoCA).

### Критерії виключення:

1. Дослідження, що не відповідають умовам РКД.  
2. Дослідження, учасниками яких були не пацієнти з інсультом (або не відповідали чітким діагностичним критеріям).

3. Експериментальна група не отримувала есциталопрам або контрольна група не отримувала плацебо, або були використані препарати та методи зі змішаними ефектами.

4. Дослідження, у яких не вивчали зазначені вище показники.

5. Застосовані методи втручання не були чітко визначені й підтверджені авторами.

### Оцінка якості досліджень

Якість дослідження аналізували незалежно два рецензенти, застосовуючи інструмент Кокранівського співробітництва для оцінювання ризику упередженості, якості рандомізації, приховування розподілу по групах, засліплення, наявності неповних даних щодо результатів та вибіркової звітності.

Якщо два рецензенти не могли дійти згоди, залучали думку третього рецензента.

### Статистичний аналіз

Об'єднаний аналіз виконували в будь-якій точці спостереження за допомогою програмного забезпечення RevMan 5.3 (Копенгаген: Північний Кокранівський центр, Кокранівське співробітництво, 2014). Відношення ризиків (ВР) із 95% довірчим інтервалом (ДІ) було описано за допомогою категоріальних даних.

Для безперервних результатів використовували стандартизовану середню різницю (SMD) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Для статистичної значущості використовували значення  $p < 0,05$ . Аналіз показників підгруп виконували на підставі даних різних шкал оцінювання, наявності / відсутності депресії під час відбору учасників до дослідження та тривалості спостереження (<3 міс. порівняно з 3-6 міс. проти >6 міс.).

Під час аналізу чутливості були виключені дослідження з високою гетерогенністю. Упередженість публікацій оцінювали за допомогою воронкоподібної діаграми та статистичного тесту Еггера (виконували з використанням програми Stata 12.0; значення  $p < 0,10$  свідчило про статистично значущу асиметрію).

Представлене дослідження було проведено відповідно до рекомендацій із підготовки звітів, систематичних оглядів і метааналізів PRISMA 2020.

### Результати

#### Бальні показники оцінювання депресії

За даними семи досліджень, SMD бальних показників оцінювання депресії серед учасників, які отримували есциталопрам, порівняно з контрольною

групою становило -1,25 (95% ДІ від -1,82 до -0,68; коефіцієнт гетерогенності  $[I^2]=90\%$ ). Проте фіксували помірну гетерогенність між учасниками, які страждали (SMD=-1,32; 95% ДІ від -1,74 до -0,90;  $I^2=57\%$ ) або не страждали на депресію (SMD=-1,15; 95% ДІ від -2,21 до -0,09;  $I^2=95\%$ ) під час відбору, і не було жодної гетерогенності між підгрупами ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,77$ ). Як зазначають дослідники, антидепресивна ефективність була очевидно статистично значущою ( $p < 0,05$ ) у групі застосування есциталопраму (88,9%) порівняно з контрольною групою (64,7%) в одному дослідженні, але автори не змогли отримати детальну оцінку результатів (Lin, 2012).

Виявлено очевидну статистичну значущість у підгрупах, де тривалість спостереження становила <3 міс. (SMD=-1,78; 95% ДІ від -2,78 до -0,77;  $I^2=91\%$ ), а також 3-6 міс. (SMD=-1,23; 95% ДІ від -1,50 до -0,97;  $I^2=0\%$ ). Проте не встановлено переваг застосування есциталопраму в підгрупах із тривалістю спостереження  $\geq 6$  міс. (дані лише одного дослідження). Серед підгруп була значна гетерогенність ( $I^2=93,1\%$ ;  $p < 0,001$ ).

#### Частота постінсультної депресії

За даними п'яти досліджень, частота виникнення ПІД була вищою в групах контролю порівняно з групами терапії есциталопрамом за помірної гетерогенності (ВР=0,52; 95% ДІ 0,29-0,91;  $I^2=72\%$ ).

#### Безпека

За даними семи досліджень, статистично значущої різниці щодо частоти побічних явищ із боку шлунково-кишкового тракту між групами терапії есциталопрамом та контрольною у дослідженнях не виявлено. Стосовно нудоти, діареї, болю в животі та закрепу ВР становило 1,31 (95% ДІ 0,86-1,99) з помірною гетерогенністю ( $I^2=59\%$ ;  $p=0,02$ ) між дослідженнями. Також не виявлено статистичної значущості для інших побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту: сухості у роті (ВР=0,73; 95% ДІ 0,52-1,03; дані трьох досліджень;  $I^2=46\%$ ), анорексії (ВР=1,66; 95% ДІ 0,95-2,90; дані трьох досліджень;  $I^2=2\%$ ), порушень травлення (ВР=1,66; 95% ДІ 0,95-2,90; дані трьох досліджень;  $I^2=2\%$ ), розладів травлення (ВР=1,26; 95% ДІ 0,75-2,11; дані трьох досліджень;  $I^2=0\%$ ), шлунково-кишкової кровотечі (ВР=1,02; 95% ДІ 0,15-7,07; дані двох досліджень;  $I^2=0\%$ ).

У групах застосування есциталопраму не зафіксовано значущих побічних ефектів із боку серцево-судинної системи. Для прискореного серцебиття ВР становило 1,14 (95% ДІ 0,44-2,96; дані трьох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,65$ ); для тахікардії ВР становило 1,07 (95% ДІ від 0,90-1,28; дані двох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,65$ ). Лише у двох дослідженнях повідомлялося про біль у грудях, а ВР становило 1,35 (95% ДІ 0,68-2,70;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,57$ ).

Есциталопрам не чинив впливу на сексуальну функцію порівняно з контрольною групою (ВР=1,39; 95% ДІ 0,94-2,05; дані трьох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,72$ ); був безпечним щодо інших побічних ефектів, окрім сонливості (ВР=6,95; 95% ДІ 1,61-30,09; дані трьох досліджень;  $I^2=31\%$ ;  $p=0,23$ ). Серед усіх включених досліджень не виявлено жодної гетерогенності або вона була низькою щодо: безсоння (ВР=0,82; 95% ДІ 0,48-1,39; дані чотирьох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,71$ ), запаморочення (ВР=1,09; 95% ДІ 0,90-1,32; дані трьох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,95$ ), втоми (ВР=1,25; 95% ДІ 0,90-1,74; дані трьох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,73$ ), підвищеної пітливості (ВР=1,78; 95% ДІ 0,99-3,20; дані трьох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,80$ ), падінь (ВР=1,02; 95% ДІ 0,15-7,07; дані двох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,97$ ), болю (ВР=0,88; 95% ДІ 0,48-1,63; дані двох досліджень;  $I^2=24\%$ ;  $p=0,25$ ), дизурії (ВР=1,38; 95% ДІ 0,51-3,77; дані двох досліджень;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,85$ ), тривожні розлади (ВР=1,98; 95% ДІ 0,37-10,61; дані двох досліджень;  $I^2=48\%$ ;  $p=0,16$ ). Не було статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) між групами есциталопраму і контролю за частотою виникнення парестезій, тремору, свербіжів та периферичних



набряків, однак про них повідомлялося лише в одному дослідженні (Kim et al., 2017).

### Показники неврологічного дефіциту

SMD становила -0,97 (95% ДІ від -1,97 до 0,03; дані чотирьох досліджень) із високою гетерогенністю між дослідженнями ( $I^2=97\%$ ) щодо показників порушення неврологічних функцій: визначених за різними шкалами (SMD=-3,25; 95% ДІ від -3,86 до -2,64) порівняно з показниками за NIHSS (SMD=-0,15; 95% ДІ від -0,46 до 0,17;  $I^2=91\%$ ;  $p=0,15$ ) і порівняно з показниками за модифікованою Единбурзькою скандинавською шкалою інсульту (MESSS) (BP=-0,35; 95% ДІ від -0,69 до -0,01).

Повідомлялося, що частота відновлення неврологічних функцій мала очевидну статистичну значущість ( $p<0,05$ ) у групі есциталопраму (86,1%) порівняно з контрольною групою (58,8%) в одному дослідженні, але автори не змогли отримати детальну оцінку.

### Повсякденна активність

Об'єднаний аналіз даних був не на користь есциталопраму порівняно з контролем (BP=0,42; 95% ДІ від -0,32 до 1,16;  $I^2=94\%$ ).

### Когнітивні порушення

SMD становила 0,56 (95% ДІ від -0,23 до 1,34; дані трьох досліджень) із високою гетерогенністю між дослідженнями ( $I^2=94\%$ ;  $p<0,001$ ).

### Рухова функція

Есциталопрам мав кращий ефект порівняно з контролем (SMD=0,47; 95% ДІ 0,02-0,93; дані чотирьох досліджень) із високою гетерогенністю між дослідженнями ( $I^2=83\%$ ;  $p=0,0005$ ) та між показниками різних шкал: за шкалою оцінювання рухової функції Фугля-Меєра (SMD=0,65; 95% ДІ 0,25-1,06;  $I^2=54\%$ ;  $p=0,11$ ) та шкалою оцінювання півкульного інсульту (SMD=0,00; 95% ДІ від -0,18 до 0,18).

### Аналіз чутливості

Під час аналізу чутливості дослідження низької якості були виключені, а висновки об'єднаних аналізів мали перевірений характер, за винятком показників щодо рухової функції (SMD=0,36; 95% ДІ від -0,40 до 1,13;  $I^2=90\%$ ;  $p=0,002$ ) і сонливості (SMD=4,70; 95% ДІ 0,17-127,25;  $I^2=64\%$ ;  $p=0,09$ ).

Показник  $I^2$  знизився з 94 до 79% в об'єднаному аналізі повсякденної активності. Інвертована воронкоподібна діаграма для візуального оцінювання бальних показників депресії була симетричною. Тести Еггера продемонстрували, що результат оцінювання

депресії ( $t=-0,77$ ;  $p=0,478$ ) не залежить від упередженості публікації.

### Обговорення

Систематичний огляд і метааналіз, до якого увійшли дані 11 досліджень за участю 1 тис. 374 учасників, дають сучасний і детальний опис ефективності есциталопраму при ПІД. В учасників, які приймали есциталопрам, порівняно з контрольною групою фіксували поліпшення бальних показників депресії та рухової функції, зменшення частоти виникнення ПІД, але не виявлено покращення показників повсякденної активності, неврологічних і когнітивних функцій.

Крім того, учасники груп терапії есциталопрамом не мали більшої кількості побічних ефектів порівняно з контрольними групами, за винятком сонливості (однак в аналізі чутливості висновки щодо рухової функції та сонливості не були стабільними).

За даними дослідження, есциталопрам сприяє ефективному зниженню бальних показників оцінювання депресії та частоти виникнення ПІД, що свідчить про ефективність препарату в лікуванні та профілактиці ПІД. Так, за даними метааналізу, есциталопрам є безпечним для пацієнтів з інсультом. Власне, об'єднані результати засвідчили, що учасники, які отримували есциталопрам, добре переносили побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної та статевої систем, інші небажані явища, окрім сонливості. Як зазначають вчені, остання була зареєстрована лише у двох дослідженнях, проте за результатами аналізу чутливості у групах застосування есциталопраму не фіксували збільшення частоти сонливості, що узгоджується з даними попереднього метааналізу (Feng et al., 2018) і відрізняється від результатів двох попередніх метааналізів (Mead et al., 2013; Xu et al., 2016) через різні типи антидепресантів, оцінювані у цих дослідженнях; зокрема, трициклічні антидепресанти в дослідженні Х.М. Ху et al. (2016).

Висновки щодо функціональних індексів не узгоджуються з даними попередніх метааналізів, які, ймовірно, охоплюють лише дані  $\leq 4$  досліджень щодо кожного функціонального індексу, а їх достовірність слід інтерпретувати обережно і доводити в майбутньому (Feng et al., 2018; Xu et al., 2016; Chen et al., 2006).

Одним із потенційних недоліків аналізу була висока гетерогенність даних досліджень, за винятком частоти виникнення ПІД і побічних ефектів.

По-перше, можливою причиною є невеликі вибірки у більшості досліджень, а також низька якість деяких досліджень, що може призвести до високого ризику упередженості та переоцінки. Так, в об'єднаному аналізі чутливості показник повсякденної активності було знижено з 94 до 79%.

По-друге, у включених дослідженнях застосовували різні шкали оцінювання, і одне з них виявило, що частота виникнення ПІД може варіюватися залежно від конкретної шкали оцінювання депресії (HAM-D17 проти HAM-D6). Цей факт акцентує увагу на значущості вибору відповідних інструментів оцінювання, оскільки різні шкали можуть давати різні результати і висновки. Отримані результати свідчать про необхідність приділяти більше уваги вибору шкал оцінювання під час проведення клінічних досліджень депресії та її зв'язку з ПІД.

По-третє, після видалення даних одного з досліджень показник  $I^2$  знизився із 90 до 80% в об'єднаному аналізі бальних показників за шкалою оцінювання депресії. Власне, причиною цього може бути те, що тривалість втручання (12 міс.), очевидно, була довшою, ніж в інших дослідженнях.

По-четверте, після вилучення даних іншого дослідження виявлено значне зменшення гетерогенності ( $I^2=22\%$ ;  $p=0,26$ ) у загальному аналізі когнітивної функції (Kim et al., 2017). Це може бути пов'язано з тим, що вага дослідження була надто великою, а кількість включених досліджень – недостатньою.

Дані учасників із серйозними когнітивними порушеннями, афазією та тяжким інсультом були виключені з відібраних досліджень, тому авторам невідомо, чи поліпшило лікування цих пацієнтів есциталопрамом їхній стан, що також є обмеженням цього аналізу.

Сильними аспектами дослідження автори вважають проведення масштабного пошуку, що охоплював опубліковані онлайн статті, довідники та неопубліковані клінічні результати. Крім того, було виконано аналізи чутливості та підгрупові аналізи, достатні для забезпечення надійності й достовірності результатів. Автори вважають, що в майбутньому необхідно розробити детальніші та ретельніші базові експерименти для забезпечення кращого вибору для клініцистів і пацієнтів.

### Висновки

Узагальнені результати R.F. Feng et al. підтверджують, що есциталопрам є безпечним та ефективним для лікування пацієнтів із ПІД. Однак дані об'єднаних аналізів показників щодо рухової функції та частоти виникнення сонливості слід пояснювати з обережністю. Крім того, у дослідженні намічені обмеження та напрями для подальших аналізів. Для оцінювання захисної ролі есциталопраму при ПІД необхідні масштабніші багатоцентрові РКД із більшими вибірками та з більшою кількістю аналізованих показників.

Підготував **Денис Соколовський**

3

## Інформація

# Новини МОЗ

### «Доступні ліки» для лікування розладів психіки та поведінки: як отримати?

За даними аудиту потреб населення у послугах сфери психічного здоров'я, 40-50% громадян України найближчими роками потребуватимуть психологічної допомоги та психосоціальної підтримки різного ступеня інтенсивності.

Повномасштабна війна, а перед цим ще й пандемія, спричинили негативний вплив на психоемоційний стан українців. Поміж іншого, рівень споживання антидепресантів у країні 2022 року сягнув піка і має тенденцію до зростання. На безрецептурні заспокійливі засоби українці щомісяця витрачають близько 300 млн грн\*, причому часто на недоказові, із сумнівною ефективністю препарати.

Міністерство охорони здоров'я України ще раз акцентує на важливості консультації із сімейним лікарем чи психологом. По-перше, є низка методик, які допомагають покращити психічне здоров'я без застосування медикаментозного лікування – і спеціаліст може розказати про них. А, по-друге, у разі потреби лікар допоможе підібрати дієвий препарат і його дозування відповідно до конкретного пацієнта.

До того ж завдяки програмі реімбурсації «Доступні ліки» українці з розладами психіки та поведінки можуть отримувати дієві ліки безоплатно або з незначною доплатою. Їх вартість аптеці напряму відшкодує Національна служба здоров'я України (НСЗУ) за програмою реімбурсації. У такий спосіб програма «Доступні ліки» дає змогу економити кошти громадян та збільшити доступність ліків.

#### Як отримати «доступні ліки» у разі розладів психіки

Загалом у програмі реімбурсації передбачено 66 препаратів, які призначають у разі розладів психіки та поведінки, а також за епілепсії.

Алгоритм, за яким можна отримувати ліки безоплатно або із частковою доплатою:

1. У разі розладів психіки слід звернутися до сімейного лікаря або психіатра, а за епілепсії – до невролога або психіатра.

2. Лікар створить план лікування в Електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) та на його основі випише перший рецепт.

3. За наступними рецептами можна звертатися до лікарів первинної медичної допомоги: сімейного лікаря, терапевта або педіатра. Лікар випише рецепт на основі плану лікування, які склав лікар-спеціаліст.

Нині 1016 суб'єктів господарювання і 12 543 точки відпуску мають договір за програмою реімбурсації на препарати з лікування розладів психіки та поведінки, а також епілепсії. Із рецептом можна звернутися до будь-якого з них, незалежно від місця реєстрації.

Упізнати таку аптеку серед інших можна за наліпкою «Доступні ліки» або знайти одним із таких способів:

- через аналітичну панель на сайті НСЗУ: перейдіть на сторінку «Перелік місць відпуску лікарських засобів за еРецептом», у меню ліворуч виберіть область або ваш населений пункт і потрібний напрям програми реімбурсації;
- зателефонувавши до контакт-центру НСЗУ за номером 16-77;
- через чат-бот «Спитай Гриця».

Нагадаємо, із 1 липня повертається норма відшкодування лікарських засобів за програмою реімбурсації «Доступні ліки» лише за електронним рецептом.

\* За даними аудиту ресурсів системи надання послуг у сфері психічного здоров'я, проведеного у межах роботи над Всеукраїнською програмою ментального здоров'я «Ти як?» за ініціативою Олени Зеленської.



болю. Огляд починається з вивчення ходи, постави, виявлення викривлення хребта, оцінювання об'єму рухів шиї, тулуба та кінцівок. За визначення неврологічного статусу в таких пацієнтів можуть бути виявлені розлади чутливості, зниження м'язової сили, зміни м'язового тону та сухожильних рефлексів.

Обстеження пацієнтів із больовим синдромом у спині потребує особливо ретельного підходу. Відповідно до міжнародних стандартів, за відсутності у пацієнта з гострим болем «червоних прапорців», симптомів специфічного болю або синдрому кінського хвоста не рекомендовано виконання додаткових візуалізаційних методів дослідження як-от: рентгенографія, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) [10, 13].

Насамперед це пов'язано з тим, що результати візуалізаційного обстеження у більшості випадків жодним чином не матимуть впливу на прогноз, перебіг і тактику лікування таких пацієнтів, але значною мірою збільшать вартість їх лікування [6, 14]. За результатами МРТ поперекового відділу хребта у 30-40% пацієнтів віком до 40 років діагностують асимптомні грижі міжхребцевих дисків, а в осіб віком від 60 років – у 100% випадків [15]. Для об'єктивізації виразності больового синдрому і контролю за ефективністю лікування можливо застосування візуально-аналогової шкали болю, анкети Роланда-Морріса, опитувальника болю Мак-Гілла та ін. [11].

#### Сучасні напрями лікування неспецифічного болю у спині

Терапія пацієнтів із неспецифічним БС має бути комплексною та залучати

як медикаментозні, так і немедикаментозні методи. Основні стратегії у лікуванні пацієнтів мають спрямовуватися на зменшення болю, збільшення рухомості хребта та запобігання хронізації больового синдрому. За типом болю БС може бути ноцицептивним, нейропатичним та змішаним. Це визначає тактику лікування у кожного окремого пацієнта [5].

У сучасних міжнародних рекомендаціях зазначається, що найвищий рівень доказовості в терапії неспецифічного больового синдрому в спині мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та міорелаксанти [16]. НПЗП є препаратами першої або другої лінії для лікування неспецифічного БС, які чинять знеболювальну і протизапальну дію завдяки інгібуванню ферментів циклооксигенази. Слід зауважити, що тривале застосування НПЗП може чинити негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, печінку, серцево-судинну систему. Тому рекомендоване застосування НПЗП у мінімально ефективній дозі та впродовж найкоротшого терміну лікування [11, 14].

Міорелаксанти сприяють зменшенню виразності болю, збільшенню обсягу рухів, запобіганню утворення контрактур через вибіркоче розслаблення м'язів [17]. Згідно з рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence – NICE), опублікованими 2021 р., препаратами першої лінії для лікування нейропатичного болю у пацієнтів ≥18 років є антидепресанти (амітриптилін, дулоксетин, циталопрам, сертралін) та протинападкові препарати (прегабалін,

габапентин, карбамазепін) [23]. Вибір медикаментозних засобів у терапії неспецифічного болю має бути патогенетично обґрунтованим. У лікуванні больового синдрому велике значення має застосування антихолінергічних лікарських засобів. Холінергічна система мозку здатна чинити вплив на регуляцію передачі ноцицептивних сигналів через прета постсинаптичні механізми ще на рівні спинного мозку [18].

Збільшення концентрації ацетилхоліну в спинному мозку призводить до анальгезії, а його локальне зниження може спричинити гіпералгезію та аллодинію [19-21]. Також ацетилхолін прискорює відновлення чутливості та нервово-м'язову передачу і сприяє регенерації мієлінових волокон. Результати дослідження іпідакрину (Нейромідин®) у складі комплексної терапії пацієнтів із дискогенною радикулопатією та неспецифічним БС продемонстрували його позитивний вплив на зменшення виразності больового синдрому.

У дослідженні було встановлено, що іпідакрин (Нейромідин®) сприяв відновленню моторних і чутливих функцій у згаданій групі хворих [22]. Нейромідин® має багатокомпонентний механізм дії. Він підсилює вплив на гладкі м'язи ацетилхоліну, адреналіну, серотоніну, гістаміну, окситоцину та знижує вміст норадреналіну і в такий спосіб забезпечує антиноцицептивний ефект. На початку терапії неспецифічного больового синдрому рекомендоване застосування препарату Нейромідин® у дозі 15 мг/мл 1-2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 10-15 днів. Упродовж наступних двох місяців підтримувальна терапія проводиться

таблетованою формою препарату в дозі 20 мг тричі на добу [24]. За потреби курс лікування можна повторювати декілька разів із перервою 1-2 місяці.

Результати досліджень та клінічної практики свідчать про високий рівень безпеки та добру переносимість препарату. Наявність різних лікарських форм (ампули, таблетки) та дозувань (5, 15, 20 мг) дає змогу підбирати дозу препарату індивідуально (залежно від тяжкості захворювання).

Нефармакологічна терапія пацієнтів із гострим БС насамперед має бути спрямована на модифікацію способу життя. Пацієнт має уникати фізичного перенавантаження та довготривалого перебування в одній позі, при цьому рекомендоване збереження помірної фізичної активності. Для більшої прихильності пацієнта до терапії слід обговорювати з ним план і стратегії лікування. Пацієнтам із хронічним неспецифічним болем рекомендована регулярна фізична активність і групові вправи. Також хворим віком ≥16 років рекомендоване проведення психотерапії або когнітивно-поведінкової терапії [24].

Отже, під час обстеження пацієнта з БС необхідно виключити наявність у нього «червоних прапорців». Вибираючи терапію, слід врахувати тип болю, його тривалість і безпеку лікарських засобів. Перевагу в лікуванні пацієнтів із неспецифічним БС слід віддавати комплексним методам.

Додавання до схеми лікування препарату Нейромідин® сприяє зменшенню больового синдрому, швидшому відновленню уражених корінців і нервів.

Список літератури знаходиться в редакції.



## Інформація

# Новини МОЗ

### Психологічна допомога дітям – як отримати безоплатні послуги під час війни

Як би ми не намагалися сьогодні захистити наших дітей від жайхів воєнного часу, війна все одно матиме вплив на їхній стан – як фізичний, так і психічний. МОЗ розповідає, як і де можна отримати безоплатні послуги з охорони психічного здоров'я маленьких українців.

#### Маршрут пацієнта в системі охорони здоров'я

МОЗ спрямовує зусилля на те, щоб попри воєнні дії нашим маленьким громадянам була доступна своєчасна та якісна медична допомога та медична реабілітація. Нині у системі охорони здоров'я працюють 265 дитячих лікарів-психіатрів та 742 психологи. По всій Україні діє 96 закладів із надання психіатричної допомоги дітям за пакетом медичних гарантій «Стационарна психіатрична допомога дорослим та дітям». Отримати послуги з охорони психічного здоров'я можна безоплатно – за Програмою медгарантій (ПМГ).

Пакети, за якими надається психологічна та психіатрична допомога:

- Супровід і лікування дорослих та дітей з психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги.
- Психіатрична допомога дорослим та дітям у стаціонарних умовах.
- Психіатрична допомога, яка надається мобільними мультидисциплінарними командами.

Загалом у 16 пакетах ПМГ є вимога, що в закладі має працювати лікар-психолог або лікар-психотерапевт.

Для того, щоб звернутися до психолога чи психіатра направлення не потрібне. Знайти найближчий до вас медзаклад, де працює потрібний фахівець, і записатися на прийом можна через контакт-центр Національної служби здоров'я України за номером телефону 16-77.

#### Додатковий ресурс з охорони психічного здоров'я

Звісно, за теперішніх умов підготовки фахівців у сфері охорони психічного здоров'я, які були на момент повномасштабного вторгнення, зараз недостатньо. Тож для підсилення «армії» психологів МОЗ разом із партнерами впроваджує навчання\* для медперсоналу первинної ланки медичної допомоги, зокрема й для педіатрів. Лише з початку цього року майже 2 тис. педіатрів (зокрема, лікарі-педіатри та дільничні лікарі-педіатри), а також 66 інших дитячих лікарів (серед яких: хірурги, ендокринологи, гастроентерологи, гематологи, анестезіологи тощо) пройшли онлайн-курс «Супровід і лікування дорослих і дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги».

Прикметно, що програма цього курсу була розширена модулем щодо психічного здоров'я дітей, тож слухачі мали змогу здобути необхідні знання для допомоги маленьким пацієнтам. Ще 116 педіатрів пройшли офлайн-навчання.

Завдяки цим знанням педіатри можуть, зокрема, надавати базові послуги з психічного здоров'я, виконувати скринінг на наявність психічних розладів та, за потреби, перескеровувати пацієнтів або ж надавати їм супровід самостійно, на первинному рівні медичної допомоги.

Також для надання допомоги у громадах дорослим і дітям із тяжкими психічними розладами впроваджено пакет «Психіатрична допомога, яка надається мобільними мультидисциплінарними командами».

Наразі функціонує 63 такі команди, які надають психіатричну та реабілітаційну допомогу дорослим та дітям із тяжкими психічними розладами за місцем проживання у громаді, і мають на меті запобігати потраплянню дитини до стаціонару.

#### Куди ще звертатися по допомогу: лінії підтримки та корисні ресурси

Якщо ваша дитина потребує психологічної допомоги, а звернутися до фахівця офлайн немає можливості, – скористайтеся контактами психологічної підтримки:

- Лінія Національної психологічної асоціації – 0800 100102 (з 10:00 до 20:00 щодня, дзвінки безоплатні), <https://www.npa-ua.org>.
  - Лінія запобігання самогубствам Lifeline Ukraine – 7333 (цілодобово).
  - «Поруч» – спільний проєкт МОН України, Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), Українського інституту когнітивно-поведінкової терапії та ГО «ВГЦ «Волонтер» – [poruch.me](http://poruch.me).
  - Teenergizer – [teenergizer.org/consultations](http://teenergizer.org/consultations).
  - Гуманітарна місія «Проліска» – [proliska.org/pro-gumanitarnu-misiju](http://proliska.org/pro-gumanitarnu-misiju).
  - Національна дитяча «гаряча лінія» – 116111, 0800 500225
  - Ветеранський простір надає психологічну допомогу дітям, які переживають наслідки обстрілів або чий родичі перебувають на фронті – <https://www.facebook.com/vtprostir>.
  - «Перемога» – Telegram-канал психологічної підтримки для осіб віком від 8 до 22 років – <https://t.me/+U83C20kswW5mYzky>.
  - БО «Голоси дітей» – безоплатна психологічна допомога для дітей і батьків – 0800 210106 (безоплатно в межах України), +38099 198 57 95 (із 9 до 20-ї години), [voices.org.ua](http://voices.org.ua).
  - «Не дрібниці» – безоплатний сервіс психологічної підтримки підлітків [www.notrivia.com.ua](http://www.notrivia.com.ua).
- Ми точно знаємо, що українські діти матимуть фантастичне майбутнє, а разом із ними його матиме й Україна. Дбаймо про наших дітей – вони зроблять світ кращим!

\* Навчання впроваджується за програмою подолання прогалів у сфері охорони психічного здоров'я для підвищення доступу до послуг з охорони психічного здоров'я шляхом залучення медпрацівників первинної ланки до надання послуг пацієнтам із психічними розладами (mhGAP). mhGAP – флагманська програма, що розроблена та реалізується в Україні Всесвітньою організацією охорони здоров'я за підтримки Міністерства охорони здоров'я України та Національної служби здоров'я України в межах впровадження Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?» за ініціативою Олени Зеленської.

# Коморбідність серцево-судинних захворювань і когнітивних порушень

**Причиною порушення когнітивних функцій можуть бути як нейродегенеративні процеси, так і ураження судин. Своєю чергою, деменція чинить негативний вплив на рухливість і фізичну форму, що потенційно може призводити до розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та/або цукрового діабету (ЦД). Пропонуємо до вашої уваги огляд статті V. Dhikav et al. «Cardiovascular comorbidities and cognitive impairment» видання OBM Geriatrics (2022; 6 (4): 215), присвяченої обговоренню потенційної ролі коморбідних серцево-судинних захворювань (ССЗ) у розвитку когнітивних порушень та взаємовпливу цих патологічних процесів.**

Як відомо, ССЗ призводять до зниження когнітивних функцій, але незрозуміло, чи є справедливим зворотне твердження (Dhikav et al., 2007, 2011, 2016, 2017, 2021; Anand et al., 2016). Крім того, як зазначають дослідники, АГ та/або ЦД є поширеними станами, що призводять до змін у структурі та функції мозку.

Оскільки частота як когнітивних порушень, так і чинників серцево-судинного (СС) ризику зростає з віком, видається обґрунтованим вивчення цих патологічних процесів (Dhikav et al., 2021).

Зокрема, є нагальна потреба у з'ясуванні того, чи призводять супутні / коморбідні чинники СС ризику до погіршення когнітивних функцій, і (що надважливо) виявленні характеру зв'язку чинників ризику ССЗ із погіршенням когнітивних функцій людини.

Очевидно, що контроль чинників СС ризику може уповільнити когнітивне зниження (Dhikav et al., 2021). Проте природа асоціації між ними залишається неясною (Anand et al., 2016). Також необхідно документально підтвердити роль загальних СС чинників, як-от АГ, ЦД, надмірна вага, дисліпідемія тощо, у зниженні когнітивних функцій. На думку V. Dhikav et al., можливо запропонувати простий алгоритм щодо чинників ризику, які можуть бути зумовлені їх наявністю як окремо, так і в групах.

Зокрема, автори ставили за мету зіставити докази щодо взаємозв'язку чинників ризику ССЗ і когнітивних порушень, який призводить до серйозних наслідків, оскільки нині у світі є тенденція до збільшення тривалості життя, відповідно, зростає і тягар неінфекційних захворювань. До того ж суттєвим є вплив прогалин між знаннями щодо когнітивних порушень і їхньою реалізацією, особливо на первинній ланці медичної допомоги (Dhikav et al., 2021).

Власне, на чинники ризику ССЗ можна діяти за допомогою відповідних заходів. Однак натепер немає втручання із підтвердженою ефективністю, які могли б усувати когнітивні порушення. Метою такого втручання має бути забезпечення відповідного контролю чинників СС ризику та приймання препаратів, які потенційно можуть запобігати когнітивним порушенням. Авторі мають надію, що цей підхід зможе уповільнювати розвиток деменції або припинити його, що є особливо актуальним для країн із низьким і середнім рівнем доходу.

## Взаємозв'язок між коморбідними серцево-судинними захворюваннями

За даними проведених досліджень, чинники СС ризику (АГ та/або ЦД, ішемічна хвороба серця [ІХС], порушення мозкового кровообігу, захворювання артерій тощо) позначаються на розвитку

когнітивної функції (Dhikav et al., 2007, 2011, 2016, 2017, 2021; Anand et al., 2016). Зокрема, результати дослідження за участю >400 учасників підтвердили, що наявність чинників СС ризику має вплив на розвиток легких когнітивних порушень, які можна виявити в закладах первинної медичної допомоги (Antón and Rodríguez, 2021). Вчені також висловили припущення, що гіперхолестеринемія та АГ є ключовими чинниками розвитку легких когнітивних порушень, і тому заходи з контролю цих двох станів на первинній ланці медичної допомоги слід посилити, щоб зупинити розвиток деменції (Zlokovic et al., 2020).

Аналогічне дослідження надало додаткові докази зв'язку чинників СС ризику з когнітивною дисфункцією в осіб із легкими когнітивними порушеннями та продемонструвало, що супутні чинники ризику підвищують ступінь когнітивного дефіциту, а отже, й ризик розвитку деменції (Vintimilla et al., 2020).

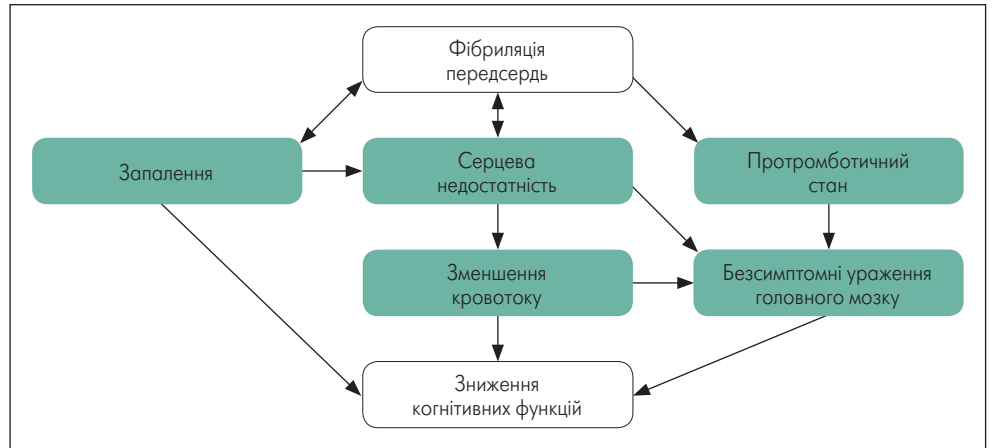
Роль судинної патології у розвитку когнітивних порушень і деменції визначається старінням нервово-судинної одиниці. Воно зумовлене пошкодженнями, спричиненими системними та церебральними судинними патологіями, протеїнопатією (наприклад, за хвороби Альцгеймера), метаболічними захворюваннями або імунною відповіддю, що призводить до зниження когнітивних функцій (Zlokovic et al., 2020; Vintimilla et al., 2020).

Процес розвитку атеросклерозу описано як предиктор когнітивних порушень; він є потенційною мішенню дії препаратів для запобігання або затримки початку й прогресування деменції у літніх осіб. Тому рекомендоване раннє виявлення та лікування атеросклерозу.

## Серцево-судинні чинники ризику як каталізатор когнітивного зниження

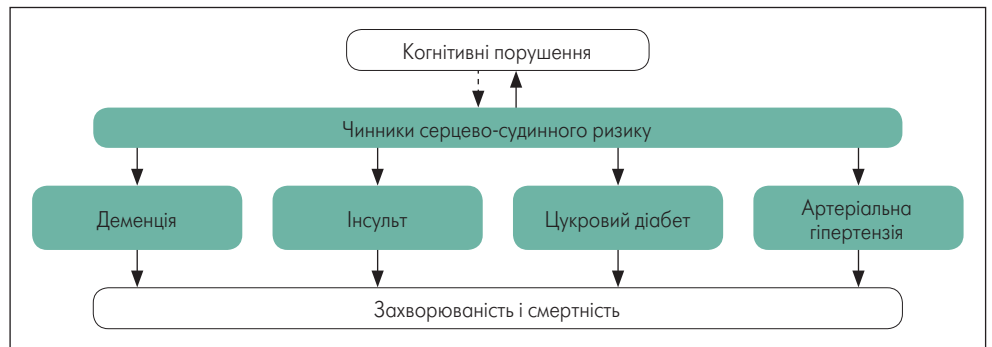
Для людини природно відчувати певний ступінь когнітивного зниження після певного віку (навіть за «здорового старіння»). Однак у тих, хто має чинники СС ризику, це когнітивне зниження може бути прискореним. В особи, яка перенесла серцевий напад або стенокардію, очікується зниження когнітивних функцій, що вказує на часовий зв'язок із так званою «біологічною достовірністю» (тобто простежуваний зв'язок є логічно послідовним із погляду біології та узгоджується з відомими фактами щодо біологічної природи захворювання).

Як зазначають дослідники, ССЗ можуть чинити вплив на здатність кровеносних судин доставляти кисень до різних частин мозку (Vintimilla et al., 2020; Li et al., 2017). Зв'язок між чинниками СС ризику (як-от ожиріння, ЦД, АГ і дисліпідемія) і когнітивними порушеннями стає доволі



**Рис. 1. Взаємозв'язок погіршення пам'яті та/або зниження когнітивних функцій із хворобою серця**

Адаптовано за V. Dhikav et al. Cardiovascular Comorbidities and Cognitive Impairment. OBM Geriatrics. 2022. Vol. 6, № 4. P. 215.



**Рис. 2. Зв'язок між когнітивними порушеннями та чинниками серцево-судинного ризику**

Адаптовано за V. Dhikav et al. Cardiovascular Comorbidities and Cognitive Impairment. OBM Geriatrics. 2022. Vol. 6, № 4. P. 215.

очевидним. Важливість зв'язку «серце-мозок» підтверджується тим, що в осіб із ССЗ часто виникають проблеми з пам'яттю. У подібний спосіб у пацієнтів із серцевою недостатністю порушення пам'яті можуть викликати сплутаність свідомості.

Крім поганої пам'яті та «помутніння» свідомості, у тяжких випадках також можуть спостерігатися порушення мислення й дезорієнтація. Так самочинники ризику ССЗ можуть спричинити когнітивні порушення через їхній зв'язок із захворюваннями дрібних судин. Останні можуть позначатися на церебральному кровоотоці, призводячи до порушення гематоенцефалічного бар'єра і підвищуючи сприйнятливості до неврологічних ушкоджень. Недостатня тканинна перфузія може потенціювати безсимптомні ураження головного мозку, які згодом призводитимуть до розвитку когнітивних порушень та/або деменції (рис. 1).

У масштабному дослідженні, проведеному в США, вчені вивчали вплив когнітивних порушень і системних судинних захворювань на ризики смерті від усіх причин і СС смерті в репрезентативній популяції (особи віком ≥60 років) (Zhu and Liao, 2020). Підсумовуючи, дослідники дійшли висновку, що поєднання когнітивних порушень з іншими системними супутніми судинними захворюваннями є предиктором подальшого збільшення ризиків смерті.

Отже, виправданим є ретельне оцінювання та лікування порушень когнітивних функцій і коморбідних системних судинних захворювань, які підвищують ризик клінічної деменції. Логічно припустити, що поєднання легкого когнітивного порушення із чинниками СС ризику може збільшити смертність; також є підозра, що АГ відіграє провідну роль у більшості таких клінічних

випадків (Yaneva-Sirakova and Traykov, 2022).

На рисунку 2 зображено зв'язок між чинниками СС ризику та зниженням когнітивних функцій.

Автори звертають увагу на те, що чинники СС ризику є також добре відомими агентами ризику розвитку низки неінфекційних захворювань, як-от інсульт, АГ та ЦД, на додаток до когнітивних порушень.

Отже, усунення коморбідних із когнітивними порушеннями захворювань потенційно може не лише вповільнювати когнітивне зниження або сприяти поліпшенню когнітивного здоров'я, але й запобігати іншим катастрофічним СС подіям.

## Вплив на чинники серцево-судинного ризику, пов'язані з когнітивними порушеннями

Хоча зрозуміло, що чинники СС ризику пов'язані з когнітивними порушеннями, проте, лишається нез'ясованим, чи сприятиме усунення цих агентів уповільненню або навіть скасуванню когнітивних порушень у конкретних пацієнтів. На думку авторів, видається важливим систематичне вирішення основного питання, яка полягає в дотриманні схеми тривалого лікування. Зокрема, дослідники виявили неналежний комплаєнс під час лікування препаратами, які можуть уповільнювати когнітивне зниження або запобігати деменції, навіть серед тих, хто отримував ліки безкоштовно (Dhikav et al., 2013).

Це дослідження також підтвердило, що початкові когнітивні порушення можуть бути досить поширеними.

## Нефармакологічна профілактика

Когнітивні порушення часто розвиваються в літніх осіб і пов'язані

із чинниками, які асоційовані з вищим ризиком зниження когнітивних функцій і розвитку деменції. Власне, надважливо вчасно виявляти когнітивні порушення в пацієнтів із СС ризиком, використовуючи для цього відповідні інструменти.

Тест на малювання годинника може бути цінним для виявлення осіб із високим ризиком, які потім можуть отримати користь завдяки цільовій немедикаментозній профілактиці, як-от:

- середземноморська дієта;
- фізичні вправи;
- когнітивні тренування;
- модифікація судинних чинників ризику (Segaux et al., 2022).

Громадська освіта є важливою частиною реінтеграції пацієнта в соціальне середовище. Зменшення соціальної ізоляції та збільшення участі особи у житті громади є важливими для збереження їхньої незалежності (Quail et al., 2020). Описано безліч нефармакологічних профілактичних заходів, які можуть усунути чинники СС ризику, що потенційно або фактично призводять до когнітивних порушень (Gietl and Unschuld, 2015).

### Фармакологічна профілактика

На жаль, на сьогодні немає ліків для запобігання деменції. Антигіпертензивні, протидіабетичні та гіполіпідемічні засоби можуть мати вплив на чинники ризику і, отже, бути корисними для її профілактики. Сфера фармакологічної профілактики деменції наразі є обширною, проте можуть виникати проблеми, пов'язані з комплаєнсом (готовність пацієнта виконувати рекомендації, сумлінність і прихильність до лікування) (Dhikav et al., 2013).

### Чинники серцево-судинного ризику за інших нейродегенеративних захворювань

Зокрема, повідомлялося про чинники СС ризику й за інших нейродегенеративних захворювань, як-от хвороба Паркінсона (Dhikav et al., 2015; Chan et al., 2018). Вони також були пов'язані з поведінковими та психологічними симптомами деменції та атрофією гіпокампа, однієї зі структур, які зазнають найбільш раннього й сильного ураження (Dhikav et al., 2009, 2012, 2015, 2016; Dhikav, 2017). Можливо, вплив таких гормонів, як глюкокортикоїди, є синергічним із дією судинних чинників, що призводить до пошкодження судин (Dhikav and Anand, 2007). Гіперчутливі / вразливі особи можуть бути схильними до розвитку судинної патології в мозку, внаслідок чого можуть виникати когнітивні порушення (Dhikav, 2022).

Уражені нервові структури, як-от гіпокамп, можуть зазнавати атрофії, що провокуватиме розвиток інших патологій, наприклад, судомних нападів (Dhikav and Anand, 2007). Оскільки можливості фармакотерапії деменції все ще обмежені, тривають пошуки інших варіантів. Когнітивні порушення, незалежно від причин, спонукають пацієнтів до зловживання доступними ліками, наприклад бензодіазепінами (Dhikav et al., 2021).

У багатьох випадках ранні ознаки деменції лишаються поза увагою лікарів, і захворювання розпізнають лише на пізніх стадіях, коли у пацієнта наявні вже психотичні зміни. Тож, на думку авторів, ранній скринінг на деменцію, зокрема в закладах первинної медичної допомоги, завдяки простим і доступним діагностичним інструментам є прийнятним варіантом (Dhikav et al., 2022).

### Прогноз на основі коморбідних серцево-судинних захворювань за когнітивних порушень

Імовірно, смертність у пацієнтів із когнітивними порушеннями буде вищою, якщо вони мають супутні ССЗ (Zhu and Liao, 2020). Тому було запропоновано робити прогноз на підставі наявності таких коморбідних захворювань (Drozdowska et al., 2020).

Чинники ризику легкого когнітивного порушення, що піддаються модифікації, слід шукати принаймні в тих осіб, які вже мають такі когнітивні порушення, оскільки їх оптимальне лікування може поліпшити когнітивні показники цієї популяції або запобігти прогресуванню наявних дефіцитів (Etgen et al., 2011).

За наявності когнітивних порушень завжди слід звертати увагу на супутні захворювання, що піддаються модифікації (Forbes et al., 2021).

Отже, виявлення коморбідних захворювань може допомогти пацієнтам із найбільш ранніми стадіями когнітивних порушень (Dhikav et al., 2022; Meguro and Dodge, 2019; Dodson et al., 2016).

Геріатрична кардіологія належить до нового підрозділу медицини, що допомагає разом зі скринінгами на ССЗ якнайшвидше виявляти когнітивні порушення (Perea-Bartolome et al., 2011).

Відомо, що показники СС ризику асоційовані з когнітивними порушеннями у представників різних груп населення (Stewart et al., 2001).

Контроль чинників СС ризику був пов'язаний із позитивним впливом на когнітивні функції в перехресних і проспективних дослідженнях із подальшим спостереженням, але результати інтервенційних досліджень не виправдали очікувань (Kerola et al., 2011).

Проте, ймовірно, простежується «біологічна достовірність» щодо порушення церебральної гемодинаміки у пацієнтів із когнітивними порушеннями та супутніми ССЗ, яка ще має бути дослідженою (Lutski et al., 2018; van Eersel et al., 2019; Singh et al., 2020; Wang et al., 2014).

Як зазначають дослідники, зміни в когнітивному функціонуванні осіб віком від 35 років були пов'язані із судинним ризиком, на який можна було діяти завдяки лікуванню (Raugamaa et al., 2011). Також є докази на користь того, що в осіб з ІХС зі стабільним перебігом когнітивні функції асоційовані із чинниками СС ризику, які піддаються модифікації (Singh et al., 2020; Wang et al., 2014; Stewart et al., 2019).

Крім того, продемонстровано, що ССЗ (як-от вади серця) пов'язані з нижчою очікуваною тривалістю періоду життя без когнітивних порушень (Zheng et al., 2021).

Отже, мінімізація впливу багатьох чинників СС ризику може бути корисною для поліпшення когнітивного здоров'я у представників певних груп населення.

### Висновки

Поширеність ССЗ, коморбідних із когнітивними порушеннями, є значущою, і вони видаються важливими терапевтичними мішенями — разом із лікуванням самих когнітивних порушень.

Така тактика може сприяти не лише зменшенню смертності, але також уповільненню / контролю зниження когнітивних функцій через потенційний супутній несприятливий вплив чинників ризику ССЗ (як-от АГ і ЦД) на когнітивні функції.

Підготувала **Наталія Купко**

## ДАЙДЖЕСТ

# Новини МОЗ

## Маршрут пацієнта: куди можна звернутися по психологічну допомогу

Українські пацієнти мають можливість отримати психологічну та психіатричну допомогу в медзакладах країни безоплатно. Розповідаємо, де і в який спосіб це можна зробити.

Існує декілька способів, якими людина може скористатися, якщо потребує психологічної допомоги.

### 1) Звернутися до свого сімейного лікаря.

Сімейний лікар виконає базовий скринінг і надасть базову психологічну допомогу, а за потреби скерує до вузького фахівця – психолога, психотерапевта чи психіатра.

Зауважимо: якщо в умовах війни ви втратили зв'язок зі своїм сімейним лікарем (наприклад, через вимушене переселення), можете звернутися до іншого сімейного лікаря за місцем свого фактичного перебування – для цього не потрібно підписувати декларацію.

### 2) Звернутися до лікаря «первинки», який пройшов спеціальне навчання.

У межах Всеукраїнської програми ментального здоров'я близько 10 тис. лікарів первинної ланки надання медичної допомоги – сімейні лікарі, терапевти, педіатри – отримали сертифікати про навчання з ведення поширених психічних розладів та можуть надавати кваліфіковану психологічну допомогу особам із психічними розладами.

Крім того, вже понад 330 медзакладів «первинки» надають психологічні послуги за новим пакетом «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги» у межах програми медичних гарантій, тобто безоплатно.

Знайти один із таких медзакладів і записатися на прийом до лікаря можна на дашборді НСЗУ (ліворуч на сторінці слід скинути всі фільтри, а у полі «Група послуг» – обрати пакет «Супровід і лікування дорослих і дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги» – п. 51). Якщо скористатися дашбордом немає можливості, знайти найближчий до вас медзаклад, який надає психологічну допомогу в межах вказаного пакета, можна через контакт-центр НСЗУ за номером телефону 16-77.

### 3) Також можна самостійно звернутися до вузького фахівця з психічного здоров'я.

Власне, самостійно в разі потреби можна звернутися до психолога у закладі охорони здоров'я. А якщо є підозри на симптоми психічного розладу – до лікаря-психіатра. Для самозвернення до цих фахівців направлення не потрібне.

Надання психологічних послуг у закладах охорони здоров'я є безоплатним. Це передбачено в межах програми медичних гарантій і фінансується Національною службою здоров'я України (НСЗУ).

Щоб знайти медзаклад, у якому приймає потрібний вам спеціаліст, зверніться до контакт-центру НСЗУ за номером 16-77 або через контакт-центр Міністерства охорони здоров'я за номером 0-800-60-20-19.

### 4) Звернутися до приватного фахівця.

Наразі в Україні працює дуже багато міжнародних проектів, які як гуманітарний компонент надають послуги з охорони психічного здоров'я, психологічної допомоги, психосоціального супроводу. Інформацію про них можна знайти в інтернеті, соціальних мережах, ЗМІ, через знайомих або в інший спосіб. Натомість будьте уважними й перевіряйте інформацію щодо компетентності фахівця, до якого плануєте звернутися по психологічну допомогу. Зокрема, Яна Українська, завідувачка сектору з охорони психічного здоров'я департаменту медичних послуг МОЗ України, радить питати фахівця з психічного здоров'я про його освіту. За її словами, професіонал завжди залюбки продемонструє свої сертифікати та дипломи – адже це свідчення про його компетентність.

Також зверніть увагу, що послуги приватних фахівців можуть бути безоплатними, частково безоплатними (наприклад, безоплатна лише перша зустріч) або платними. Тому варто завчасно дізнатися про вартість і умови надання психологічної допомоги, якщо ви звертаєтесь до приватного психолога. Дбаймо про свій фізичний і психічний стан та будьмо здорові!

## Використання телемедичних рішень в умовах війни

В умовах воєнного стану використання телемедичних рішень покращує доступ пацієнтів до кваліфікованої медичної допомоги. Про перспективи телемедицини, дієві кейси та гуманітарні рішення йшлося на онлайн-вебінарі «Телемедицина в Україні: дієві інструменти в умовах війни та системні зміни сфери охорони здоров'я». Захід відбувся за ініціативи Міністерства охорони здоров'я України та технічної підтримки проектів USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» та «Сталий розвиток національних систем охорони здоров'я».

Для розвитку телемедицини в нашій країні розроблено проект стратегії розбудови, ведеться робота над нормативно-правовими змінами, технічними рішеннями.

Також із початку повномасштабної війни реалізується сім гуманітарних проектів – по всій країні, за винятком тимчасово окупованих територій і територій, де ведуться бойові дії. У межах гуманітарної допомоги МОЗ отримує не лише медичне обладнання, транспорт і лікарські засоби, а й пропозиції щодо використання телемедичних рішень – станом на зараз на суму \$3,7 млн. Зокрема:

- телемедичне консультування з вибухо-вогнепальної травми,
- телемедичне консультування з опікової травми,
- консультативна мережа з використання пристроїв віртуальної присутності лікаря біля пацієнта (вбудована керована камера дуже високої роздільної здатності дозволяє ретельно обстежувати пацієнта та отримувати інформацію з під'єданого діагностичного обладнання),
- телемедична платформа з реабілітації «RGS» із напрямку нейросенсативних розладів (слугує для підвищення якості життя осіб із пошкодженнями мозку та опорно-рухового апарату),
- віртуальна операційна «Eriqar» (дає змогу транслювати та коментувати відеоконтент хірургічних маніпуляцій у режимі реального часу),
- медичний робот «HomeDoctor» (дає змогу лікарю дистанційно, а пацієнту – самостійно виконувати базові дослідження: вимірювати температуру, тиск, сатурацію, робити ЕКГ, дослідження вух, горла, носа),
- телемедична кардіографія для вагітних жінок КТГ «Carebits» (діагностика стану плода).

До ініціатив залучено 304 заклади охорони здоров'я, пройшли навчання 1027 медичних працівників, проведено вже тисячі консультацій.

Про дієві практики, які реалізуються в закладах охорони здоров'я окремих регіонів, наприклад, в Київському обласному перинатальному центрі, розповідає лікарка акушер-гінеколог Юліана Воробі: «З осені минулого року наш Центр організував надання акушерсько-гінекологічної допомоги українцям на Київщині. Виїзна бригада у складі акушера-гінеколога, терапевта і медичної сестри досягла найвіддаленіших населених пунктів й консультувала у центрах первинної медико-санітарної допомоги. Це ще одне підтвердження того, чому важливо широко запроваджувати телемедицину. Тепер завдяки телемедичній кардіографії для вагітних КТГ «Carebits» у нас є можливість дистанційно проводити моніторинг стану майбутніх мам. Вони встановлюють додаток для пацієнтки, лікар додає їх у відповідну групу, навчає користуватися апаратом, і жінка в домашніх умовах визначає серцебиття плода, маткові скорочення. Відтак лікар розуміє, чи потрібно змінювати тактику ведення вагітності, може, госпіталізувати пацієнтку».

Діджиталізація – світовий тренд. Це те, що поліпшує якість життя. Особливо у сфері охорони здоров'я, де є величезний запит на використання цифрових технологій.

Так, телемедицина допомагає налагодити відносини між медичними працівниками та пацієнтами, а також запропонувати більш дешеві, швидкі та ефективні рішення щодо діагностики та лікування пацієнтів із різноманітними захворюваннями.

Нагадаємо, телемедичні системи «HomeDoctor» працюють у прикордонних селах Житомирщини, Сумщини та Чернігівщини.

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

# Життя з деменцією: можливості сучасної терапії

За матеріалами Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу» (17-18 березня 2023 р.)

У березні цього року у форматі онлайн відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості діагностики лікування та реабілітації пацієнтів із неврологічною патологією в умовах воєнного часу». Цей захід був присвячений особливостям надання неврологічної допомоги хворим в умовах воєнного часу. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповіді д.мед.н., професорки кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ) Олени Олександрівни Хаустової, яка прозвучала в межах цієї конференції.



О.О. Хаустова

Україна посідає перше місце у світі за кількістю осіб похилого віку, які постраждали від війни (AGE, 2022). Літні люди в умовах воєнного стану є одночасно як більш уразливими, так і більш стійкими. Для них характерний вищий рівень симптомів післявоєнного стресу, а також злагоженості. Жінки вразливіші за чоловіків через переважання вищого рівня симптомів стресу та нижчого рівня посттравматичного зростання та індивідуального резилієнсу (Kimhi et al., 2012).

## Стрес і депресія можуть прискорити розвиток деменції та хвороби Альцгеймера

За даними оцінювання психічних розладів в умовах війни, 22,1% постраждалого від конфлікту населення страждає на депресію, тривогу, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) або інші неврологічні порушення у будь-який момент часу. Через розвиток таких станів, як стрес, депресія, тривога та ПТСР, у постраждалого від війни населення існує ймовірність їх переходу в деменцію та розлади, подібні до хвороби Альцгеймера (ХА) (Charlson et al., 2019).

## Вплив досвіду війни на деменцію у ветеранів та цивільних осіб

Так, за отриманими даними, накопиченими протягом 2012-2020 рр., імовірність розвитку деменції в 1,7-2 рази більша у ветеранів із діагнозом ПТСР. Ветерани з ПТСР мали більш значні поведінкові та психологічні симптоми деменції, ніж без ПТСР. Черепно-мозкова травма в деяких осіб може асоціюватися із загрозою розвитку деменції як віддаленого наслідку, оскільки через генетично зумовлену вразливість або зниження когнітивного резерву призводить до раннього початку нейродегенеративних змін (Vincent et al., 2014; Heather et al., 2018).

## Визначення деменції та її лікування

Деменція – це хронічне поширене когнітивне порушення, що пов'язане зі значними змінами функціональних здібностей. Власне, до її розвитку може призводити низка причин, зокрема ХА, які є прогресуючими та незворотними.

Серед найпоширеніших симптомів:

- погіршення пам'яті;
- проблеми з мовою,
- дезорієнтованість,
- поведінкові та психологічні прояви, як-от депресія, тривога, галюцинації, проблеми зі сном, неспокій та збудження (NCCMH, 2018).

Нині основним видом терапії деменції залишається компенсаторне (замісне) втручання та психосоціальне лікування. У настановах Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2018) рекомендовано застосування донепезилу, галантаміну й ривастигміну для терапії ХА легкого, а також помірного ступенів (табл.).

Монотерапія мемантином рекомендована пацієнтам при ХА тяжкого ступеня, а також помірного ступеня, якщо пацієнти не переносять інгібітори ацетилхолін-естерази (ІАХЕ) або мають протипоказання до їх застосування. Для пацієнтів із ХА помірного й тяжкого ступенів, які приймають ІАХЕ, слід застосовувати комбіновану терапію з мемантином.

Лекторка нагадала учасникам заходу про важливість застосування програми когнітивної стимуляції та ефективною вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань для запобігання судинній деменції.

## Схема приймання мемантину гідрохлориду

Один із препаратів мемантину, що представлений сьогодні на вітчизняному фармринку, зареєстрований під торговельною назвою Мексія (Нобель, Туреччина). Для зниження ризику прояву негативних реакцій підтримувальну дозу препарату визначають завдяки її поступовому збільшенню (на 5 мг щотижня протягом перших трьох тижнів) за такою схемою:

- приймання раз на добу в однаковий час;
- 1-й тиждень (1-7-й дні) 5 мг/добу (½ таблетки);
- 2-й тиждень (8-14-й дні) 10 мг/добу (1 таблетка);
- 3-й тиждень (15-21-й дні) 15 мг/добу (1,5 таблетки);
- 4-й тиждень (із 22-го дня) 20 мг/добу (2 таблетки).

Максимальна та рекомендована підтримувальна доза для пацієнтів із хворобою Альцгеймера – 20 мг.

Достовірного поліпшення когнітивних функцій при лікуванні мемантином можна очікувати на 13-му тижні (Stoffler et al., 2000). Лікування мемантином сприяє збільшенню повсякденної активності вдвічі (Winblad, 1999).

До основних мішеней терапії мемантином належать: маячення, ажитація / агресія, дратівливість / емоційна лабільність, обвинувальна поведінка; поведінка, зумовлена порушенням циклу день-ніч; коливання настрою (Gauthier et al., 2008).

## Критерії призначення антипсихотиків

Оптимальний підхід до терапії психічних і поведінкових порушень при деменції – це пацієнт-центрований, психосоціальний, мультидисциплінарний план лікування (Professional Practise Guideline 10, RANZCP, 2016).

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації психіатрів (APA), першочергово слід оцінити поведінкові / психологічні симптоми деменції, біль та інші потенційно модифіковані чинники, що можуть мати вплив на симптоми, а у хворих на деменцію з манією переслідування або психозом відповідь на лікування має оцінюватися кількісно (Reus et al., 2016).

Антипсихотики слід застосовувати лише для лікування ажитації або психозу в пацієнтів із деменцією, коли симптоми є тяжкими, небезпечними та/або можуть спричинити значні страждання (клас рекомендації 1, рівень доказовості В). Лікування слід розпочинати з використання низької дози, що піддається титруванню до мінімально ефективної протягом 4 тижнів (клас рекомендації 1, рівень доказовості В).

Якщо після 4-тижневої терапії антипсихотичними препаратами немає клінічно значущої відповіді, ліки слід змінити або скасувати (клас рекомендації 1, рівень доказовості В).

## Використання специфічних антипсихотичних препаратів залежно від клінічного контексту

Як зауважила пані Хаустова, нині галоперидол уже не використовують як препарат першої лінії у пацієнтів із делірієм та навіть за його відсутності (клас рекомендації 1, рівень доказовості В). Не слід застосовувати аміназин через ризик розвитку ішемії мозку. Не слід використовувати антипсихотики з тривалою дією за коморбідного хронічного психотичного розладу (якщо не вказано іншого) (клас рекомендації 1, рівень доказовості В).

## Алгоритми терапії психічних та поведінкових проявів деменції

За невідкладних станів слід надавати перевагу внутрішньом'язовому введенню антипсихотиків: перша лінія – оланзапін, друга лінія – галоперидол, третя лінія – бензодіазепін.

Також за невідкладних ситуацій можна застосовувати пероральні антипсихотики: перша лінія – пероральні антипсихотики другого покоління арипіпразол і рисперидон (Chen et al., 2021).

## Лікування психічних порушень при деменції

Зокрема, для корекції поведінкових і психічних симптомів у разі термінових ситуацій засобом першої лінії

## АБІЗОЛ ізіТАБ

Арипіпразол 5 мг; 10 мг ізіТАБ 10-15 мг

## МЕКСІЯ

Мемантину гідрохлорид 10 мг

Індивідуальний дотик

- Доведена ефективність в лікуванні шизофренії та біполярного розладу<sup>1, 2, 3</sup>
- Високий рівень безпеки<sup>2</sup>
- Зручний прийом: легко ковтати, не потребує запивання водою<sup>3</sup>

Догляд - це добре, спілкування з рідними - це краще!

- Рекомендовано для лікування деменції при хворобі Альцгеймера від легкого ступеня до тяжких форм<sup>6</sup>
- Покращує когнітивні процеси, підвищує повсякденну активність, позитивно впливає на показники навчання та пам'яті (Burns A., 2006)

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Абізол ізіТАБ: 1 таблетка містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг; Форма випуску: таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Антипсихотичний засіб (нейролептик). Показання: лікування шизофренії, повільних та тихих маніакальних епізодів біполярного розладу I типу. Побічні реакції: акатизія та нудота, гіперсукзалісність і т.д. Ріп. UA/18410/01/02 Нмзак МОЗ №2595 від 11.11.2020. Ріп. UA/18410/01/01 Нмзак МОЗ №2595 від 11.11.2020. Література: 1. Steven F. Robinson, 1. Althea R. Saba, Mary J. Kojima, William H. Saiz, Mirza Ali, Elyse Stock, Joseph Strangifoglio, Gary Kojima, Stephen R. Marder. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone in placebo for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. 2003. JAMA 290(7):681-90. 2. Gardner DM, Baldessarini RJ, Wangsch P. Canadian Medical Association Journal. 2005 Jun 21;172(13):1703-11. 3. Інструкція препарату Абізол ізіТАБ. Коротка інструкція для медичного застосування препарату МЕКСІЯ 10. Таблетки мемантину гідрохлориду по 10 мг №50. Засоби, що застосовуються при деменції. Код АТХ N06D X01. Мемантин модулює ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів. Показання: Хвороба Альцгеймера. Рекомендована доза становить 20 мг на добу (2 таблетки по 10 мг 1 раз на добу). Побічні реакції: Сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, порушення рівноваги та ін. Ріп. UA/14072/01/01 від 26.11.2019 р. невідомий. Інформація для фахівців медицини та фармацевтів з медичної тематики. Повна інформація в тому числі і можливі побічні реакції, наводяться в інструкції для медичного застосування препарату. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: 04210, Київ, вул. Оболонська Набережна, 20, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

є арипіпразол. Рекомендована доза становить 2,5 мг/добу з можливістю збільшення на 2,5-5 мг що 2 тижні до максимальної добової дози 15 мг (Chet et al., 2021).

Арипіпразол на фармацевтичному ринку України представлений під назвою Абізол ізитаб (Нобель, Туреччина), препарат має зручний підбір дозувань 5, 10 і 15 мг та форму таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині (розчинність до 15 секунд).

До основних переваг арипіпразолу належать:

- високий профіль безпеки;
- позитивний вплив щодо тяжких симптомів деменції (агресія, агітація, тривога, психотичні симптоми).

Оланзапін, арипіпразол і рисперидон ефективні в лікуванні пацієнтів із психічними і поведінковими симптомами ХА. Через кращий профіль безпеки та меншу кількість побічних реакцій арипіпразол більше підходить для літніх осіб (Zhu et al., 2021).

Арипіпразол є ефективним для лікування психічних і поведінкових ознак деменції. Також продемонстровано його хороший профіль безпеки порівняно з іншими антипсихотичними препаратами при застосуванні на пізніх стадіях захворювання та в ослаблених пацієнтів. У сучасних алгоритмах ведення пацієнтів із деменцією арипіпразол посів чільне місце завдяки своїй ефективності щодо швидкого контролю агітації та агресивності (Álvarez Fernández et al., 2022).

Перший мережевий метааналіз даних щодо впливу ліків на психоз при деменції підтвердив, що донепезил, мемантин і арипіпразол є ефективнішими за плацебо. Донепезил був ефективнішим, ніж таблетки-плацебо, у пацієнтів із маяченням і галюцинаціями. Рисперидон був дієвішим за плацебо, але погано переносився (Huang et al., 2022).

#### Дозування, тривалість і моніторинг антипсихотичного лікування

За позитивної реакції на лікування прийняття рішення про можливе скорочення дозувань антипсихотиків має супроводжуватися обговоренням із пацієнтом (якщо це є клінічно доцільним) (клас рекомендації 1, рівень доказовості С).

Пацієнти	Хвороба Альцгеймера		
	Легкий ступінь	Помірний ступінь	Тяжкий ступінь
Пацієнти з уперше діагностованою хворобою Альцгеймера	Рекомендовано як засоби монотерапії <b>ривастигмін, донепезил, галантамін</b>		Рекомендовано як засіб монотерапії <b>МЕМАНТИН</b>
Пацієнти, які не переносять ІАХЕ чи мають протипоказання до їх застосування	Рекомендовано як засіб монотерапії <b>МЕМАНТИН</b>		
Пацієнти, які приймають ІАХЕ	Розгляньте можливість комбінованої терапії <b>МЕМАНТИН</b>	Рекомендовано як засіб комбінованої терапії <b>МЕМАНТИН</b>	

Адаптовано за «Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers» NICE guideline [NG97]. Published: 20 June 2018. URL: www.nice.org.uk.

У разі редукції поведінкових / психічних симптомів при лікуванні антипсихотиком слід зменшити дозу і скасувати препарат упродовж 4 місяців після початку терапії, за винятком випадків, рецидиву (клас рекомендації 1, рівень доказовості С).

Оцінювати симптоми необхідно принаймні щомісяця впродовж курсу терапії та принаймні що 4 місяці після його припинення, щоб виявити ознаки рецидиву (клас рекомендації 1, рівень доказовості С).

Погано контрольовані супутні фізичні та психічні захворювання можуть призвести до більшої кількості криз психічного здоров'я та госпіталізації пацієнтів із деменцією (NCCMH, 2018).

Наприкінці своєї доповіді Олена Олександрівна Хаустова також наголосила на важливості сьогодні для українського суспільства питання інклюзії осіб із деменцією, що, зокрема, має охоплювати таку систему заходів:

- **Проведення кампанії з підвищення обізнаності:** на рівні країни – телевізійні програми та сприяння інклюзивним спільнотам осіб із деменцією; на рівні суспільства – браслети з повідомленнями про деменцію; на індивідуальному рівні – одногодинне індивідуальне навчання завдяки спецпрограмам.

- **Поліпшення доступності:** на рівні країни – безбар'єрне середовище, безкоштовний і доступний транспорт; на рівні суспільства – зрозумілі вказівники, а також служби таксі, що прихильні до осіб із деменцією; на індивідуальному рівні – інклюзивне житло, модифікація будинків і мікрорайонів, індивідуальні видозміни в обладнанні автомобілів.

- **Підвищення безпеки:** на рівні країни – поліція, яка прихильно ставиться до осіб із деменцією.

Підготував **Денис Соколовський**

## Інформація

# Новини МОЗ

### Тривожні маркери: коли варто звернутися до психолога

За даними соціологічних опитувань, понад 90% опитаних українців мають хоча б один із симптомів тривожних розладів, а понад 50% – перебувають у зоні ризику розвитку труднощів, пов'язаних із психічним здоров'ям.

Крім того, рівень споживання антидепресантів 2022 року значно зріс, а на безрецептурні заспокійливі засоби українці щомісяця витрачають близько 300 млн грн. Це дані аудиту ресурсів системи надання послуг у сфері психічного здоров'я, проведеного у межах Всеукраїнської програми ментального здоров'я «Ти як?».

Тож піклування про психічне здоров'я нині має бути на часі для кожного з нас. Дбати про своє психічне здоров'я так само важливо, як і про фізичне здоров'я. І, якщо є питання до власного психічного стану або до стану близьких, важливо задуматися про звернення до спеціаліста.

Яна Українська, завідувачка сектору з охорони психічного здоров'я департаменту медичних послуг МОЗ України, розповіла, де і як можна отримати психологічні послуги в Україні. А також про тривожні симптоми.

Отже, варто приділити більше уваги саме власному психічному здоров'ю та, можливо, звернутися до спеціаліста, якщо:

- ваш психічний стан позначається на повсякденному житті;
- буденні речі, які раніше завжди виходили легко, тепер викликають труднощі;
- переживаєте велику кризу в житті, яка виводить із рівноваги ваш психічний стан;
- виникають труднощі в навчанні, спілкуванні в сім'ї, із колегами, оточенням.

Психічне здоров'я позначається на фізичному стані та загалом на кожній зі сфер нашого життя. Усе, що ми робимо, думаємо чи говоримо, кожна з наших дій та емоцій прямо залежить від того, у якому психічному стані ми перебуваємо.

І чим раніше людина отримає кваліфіковану допомогу – тим більша ймовірність, що вона зможе впоратися зі своїми проблемами. Тож будьте уважними до свого психічного здоров'я, а також до стану навколишніх, проявляйте емпатію.

Не варто думати, що це неважливо або сподіватися, що «саме минеться». Адже легше запобігти розвитку серйозних розладів, ніж потім долати їх.

**Довідка.** Всеукраїнська програма ментального здоров'я створюється за ініціативою першої леді Олени Зеленської і має просту життєву назву «Ти як?». Поінформованість про психічне здоров'я, надання підтримки людям, які страждають від проблем, та їхнім близьким, робота над доступністю послуг із підтримки психічного здоров'я – усе це невіддільна частина комплексної роботи, розпочатої в нашій країні.

### Застосування Міжнародної класифікації функціонування змінює систему надання реабілітаційної допомоги в Україні

Забезпечення ефективної, активної та доказової реабілітації – один із пріоритетів держави та її головний обов'язок перед українцями, які зазнали травм внаслідок війни. Для цього вся система реабілітаційної допомоги в Україні сьогодні перебуває на етапі реформування.

Одна зі складових цієї реформи – цифровізація реабілітаційного процесу в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) на засадах Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ).

#### Людина – у центрі процесу реабілітації

Застосування МКФ докорінно змінює систему надання реабілітаційної допомоги в Україні, адже передусім ставить у центрі уваги не захворювання, не діагноз – а людину та її шлях до відновлення.

Так, пацієнт є ключовим учасником своєї реабілітації, на противагу застарілій пасивній участі в реабілітаційному процесі. Пацієнт спільно з фахівцями реабілітації встановлює її цілі, які є важливими саме для нього, та узгоджує власний індивідуальний реабілітаційний план.

#### Поєднання медичної, соціальної та психологічної складової реабілітації

Класифікація МКФ базується на «біопсихосоціальному» підході, а отже, враховує як клінічну, так і соціальну та психологічну складову здоров'я людини.

Це допомагає дбати не лише про відновлення фізичного та психологічного самопочуття людини, але й ставити за мету повноцінне повернення її до суспільного життя, збереження її права на роботу і соціальні контакти. Адже, повернувши пацієнтові спроможність до активності, ми також маємо допомогти йому набутти нові вміння і навички для активного життя після зміни його фізичного стану, ба більше, допомогти йому інтегрувати ці навички у повсякденне життя.

Надалі біопсихосоціальний підхід дасть змогу покращити якість надання всього спектра послуг, необхідних людині та її родині, а також допоможе створювати цифрові інструменти для взаємодії між медичною, соціальною, освітньою сферами, сферою зайнятості та її підтримки та ін.

#### Залучення мультидисциплінарної реабілітаційної команди

Ще однією з переваг впровадження МКФ є координація між фахівцями мультидисциплінарної реабілітаційної команди та спілкування «єдиною мовою реабілітації та функціонування».

МКФ створює передумови для успішної командної роботи, у якій кожен її член – від лікаря фізичної та реабілітаційної медицини до ерготерапевта чи терапевта мови та мовлення – розуміє та враховує завдання іншого фахівця як однаково важливі та працює на досягнення спільного результату.

Тож нагадаємо, що на навчальній платформі Академії НСЗУ вже доступний до вивчення перший онлайн-курс для фахівців із реабілітації «Базові засади застосування Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ)».

**Довідка.** Упровадження реабілітаційного функціоналу в ЕСОЗ і розроблення навчальних онлайн-курсів відбуваються в межах проекту «Реабілітація травм війни в Україні», який втілюється за підтримки Швейцарії, Європейського Союзу та Nova Ukraine.

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

# Діагностика й лікування біполярного афективного розладу на первинній ланці медичної допомоги

Пацієнти з біполярним афективним розладом (БАР) часто звертаються по допомогу до медпрацівників закладів первинної медичної допомоги (ПМД). Цей діагноз слід враховувати, здійснюючи диференціальну діагностику всіх осіб із розладом дисрегуляції настрою. Останніми роками змінилося встановлення спектра біполярних розладів, тому необхідно брати до уваги можливість їх перехрещування з діагнозами, які встановлюються на основі травми, як-от посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і межовий розлад особистості. Приймаючи рішення про терапію для пацієнтів із БАР, слід зважати на фазу розладу. Нефармакологічні втручання, зокрема психоосвіта, можуть бути надзвичайно корисними для таких пацієнтів та їхніх родин. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті J.A. Brieler and E. Keegan-Garrett «Diagnosis and treatment of bipolar illness in the primary care office» видання *Mo Med* (2022 May-Jun; 119 (3): 213-218), які поділилися міркуваннями та досвідом щодо згаданої проблеми.

Лікування депресивних розладів вважається основною навичкою амбулаторних лікарів первинної медичної допомоги (AAFP Executive Summary, 2023). Зокрема, 59% призначень антидепресантів (АД) виконують лікарі ПМД (Mark et al., 2009). Однак диференціювання між уніполярною депресією та іншими діагнозами, особливо БАР, може бути складним завданням. До 25% пацієнтів, які звертаються по допомогу з депресивним епізодом, насправді страждають на БАР (Angst et al., 2011). Пацієнти з БАР частіше звертаються по допомогу за фази депресії, ніж за манії, що призводить до помилкових діагнозів (Hirschfeld et al., 2003). Тому лікарі мають зважати на ймовірність наявності БАР за диференціальної діагностики будь-якого пацієнта, якого скаржитися на депресію (Hirschfeld et al., 2007).

Захворюваність на БАР упродовж життя сягає 2,4%, а середній вік встановлення діагнозу – 20-30 років (Rowland et al., 2018). Родичі першого ступеня пацієнтів із БАР мають 5-10% ризику захворіти на цей розлад (що в 7 разів перевищує базовий

показник), а також підвищений ризик інших психіатричних захворювань, зокрема на уніполярну депресію (Craddock et al., 1999). Від 20 до 60% пацієнтів із БАР мають в анамнезі спроби суїциду протягом життя, а 4-19% із них закінчують життя самогубством (Dome et al., 2019).

Через неправильне діагностування БАР терапія традиційними АД може затримати редукцію симптомів та спричинити маніакальну симптоматику (Pacchiarotti et al., 2013). Нерозпізнання ознак розладів травматичного спектра також може призвести до невдач у лікуванні та затримки у впровадженні відповідних психотерапевтичних втручань (Cogan et al., 2021). Як зазначають J.A. Brieler та E. Keegan-Garrett, необхідно пам'ятати про несприятливі чинники, які можуть заважати ефективній терапії БАР:

- обмежена доступність спеціалізованої психіатричної допомоги в деяких регіонах;
- стійка стигматизація, пов'язана з потенційно довочасним і тяжким психічним захворюванням;
- обмежена здатність лікарів первинної ланки точно встановлювати діагноз, розпочинати та підтримувати лікування (із відповідним консультуванням) (Olsson et al., 2016; Clement et al., 2015).

## Діагностика

У п'ятому виданні Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів (DSM-5) визначено три основні типи біполярного афективного розладу: БАР I типу, БАР II типу та циклотимічний розлад (APA, 2013).

Головною відмінною рисою між цими трьома діагнозами та великим депресивним розладом є наявність і тяжкість маніакальних та депресивних епізодів. Гіпоманіакальні епізоди – це дзеркальне відображення маніакальних, але вони коротші та менш руйнівні.

У таблицях 1 і 2 наведено критерії маніакальних та гіпоманіакальних епізодів відповідно.

## Діагностичні критерії гіпоманіакального епізоду за DSM-5

Діагноз БАР I типу потребує наявності в анамнезі принаймні одного маніакального епізоду протягом життя. Нерідко депресивні епізоди виникають при БАР I типу, проте вони не є обов'язковими для встановлення діагнозу. Для діагностування БАР II типу має бути принаймні один гіпоманіакальний епізод та один великий депресивний епізод, без наявності повного маніакального епізоду. Циклотимічний розлад передбачає субсиндромні гіпоманіакальні та депресивні симптоми, які ніколи не відповідають повним критеріям маніакального, гіпоманіакального або депресивного епізоду. Симптоми, пов'язані з психотичним захворюванням, зловживанням наркотиками або медичними станами, не мають використовуватися для встановлення діагнозу БАР, хоча лікар має пам'ятати про можливість коморбідності. Класична картина БАР I типу охоплює серію циклів: початковий маніакальний епізод, який може тривати від кількох тижнів до місяців, за яким слідує тяжкий депресивний епізод, який часто продовжується набагато довше, ніж фаза манії (Tondo et al., 2017). Ці випадки легше діагностувати. У клінічній практиці нерідко лікар ПМД нерідко

стикається з пацієнтом, у якого наявна і депресія, і дезадаптивна активація, що може наштовхнути на думку про діагноз БАР.

Насамперед може бути важко розрізнити такі симптоми, як:

- патологічна тривога;
- поганий контроль імпульсів;
- спалахи гніву;
- відверта манія.

У такому разі може знадобитися використання таких інструментів, як Опитувальник щодо розладів настрою (MDQ) (табл. 3), що стане корисним доповненням до клінічного обстеження для встановлення наявності маніакальних епізодів в анамнезі (Hirschfeld et al., 2000).

Під час розмови з пацієнтом важливо ставити конкретні запитання про сімейний анамнез розладів настрою та характер порушень сну, наприклад: чи витрачає багато часу й енергії, намагаючись заснути; чи страждає від безсоння всю ніч, упродовж якої, наприклад, прибирає помешкання (Papadimitriou et al., 2003). Важливі диференціальні діагнози БАР передбачають розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ), тривожні розлади та уніполярну депресію. J.A. Brieler and E. Keegan-Garrett радять приділяти особливу увагу

Таблиця 2. Діагностичні критерії DSM-5 для епізоду гіпоманії

Окремий період неадекватно і стійко підвищеного, експансивного або дратівливого настрою та неадекватно і стійко підвищеної цілеспрямованої активності або енергії, що <b>триває щонайменше чотири дні поспіль упродовж більшої частини дня, майже щодня</b>
Протягом періоду порушення настрою та підвищеної енергії / активності три (або більше) із наведених нижче симптомів (чотири, якщо настрої тільки дратівливі) наявні значною мірою і являють собою помітну зміну порівняно зі звичайною поведінкою:
1. Завищена самооцінка або манія величі
2. Знижена потреба у сні (наприклад, пацієнт почувається відпочилим лише після трьох годин сну)
3. Пацієнт стає більш балакучим, ніж зазвичай, або навпаки, потребує зусиль, щоб продовжувати розмову
4. Політ ідей або суб'єктивне відчуття, що думки мчать наввипередки
5. Повідомлення від пацієнта або спостереження лікарем феномену відволікання уваги (увага занадто легко переноситься на неважливі або нерелевантні зовнішні подразники)
6. Підвищення цілеспрямованої активності (у суспільстві, на роботі, у школі або в сексуальному житті) або психомоторне збудження (тобто безцільна нецілеспрямована активність)
7. Надмірне залучення до діяльності, яка має високий потенціал болючих наслідків (наприклад, нестримні покупки, сексуальна нерозсудливість або нерозумні бізнес-інвестиції)
Епізод пов'язаний з однозначною зміною у функціонуванні, нехарактерною для особи без згаданих симптомів
Порушення настрою та зміни у функціонуванні помітні для оточення
<b>Епізод НЕ є достатньо тяжким, щоб викликати помітні порушення в соціальному чи професійному функціонуванні або потребувати госпіталізації. За наявності психотичних ознак епізод, за визначенням, є маніакальним</b>
Епізод не пов'язаний із фізіологічним впливом речовини (наприклад, наркотиків чи медикаментів).
<i>Примітка.</i> Повний гіпоманіакальний епізод, який виникає під час лікування АД, але зберігається на повністю синдромальному рівні поза фізіологічним впливом цього лікування, є достатнім доказом маніакального епізоду. Однак слід бути обережними, щоб один або два симптоми (особливо підвищена дратівливість, нервозність або збудження після застосування АД) не були сприйняті як достатні для діагностування гіпоманіакального епізоду і не обов'язково вказували на біполярність.

Адаптовано за Manic Episode; DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, p. 124-5.

Таблиця 1. Діагностичні критерії DSM-5 для маніакального епізоду

Період явно неадекватно і стійко підвищеного, експансивного або дратівливого настрою, неадекватно і постійно підвищеної активності або енергії, <b>тривалістю щонайменше тиждень упродовж більшої частини дня, майже щодня (або будь-якої тривалості, якщо пацієнта госпіталізовано)</b>
У період порушення настрою та підвищеної енергії або активності три (або більше) із наведених нижче симптомів (чотири, якщо настрої тільки дратівливі) наявні значною мірою і являють собою помітну зміну порівняно зі звичайною поведінкою:
1. Завищена самооцінка або манія величі
2. Знижена потреба у сні (наприклад, пацієнт відчуває себе відпочилим лише після трьох годин сну)
3. Пацієнт стає балакучим, ніж зазвичай, або навпаки, потребує зусиль, щоб продовжувати розмову
4. Політ ідей або суб'єктивне відчуття, що думки мчать наввипередки
5. Повідомлення від пацієнта або спостереження лікарем феномену відволікання уваги (увага занадто легко переноситься на неважливі або нерелевантні зовнішні подразники)
6. Підвищення цілеспрямованої активності (у соціальному житті, на роботі, у школі чи в сексуальному житті) або психомоторне збудження (тобто безцільна, неспрямована активність)
7. Надмірне залучення до діяльності, яка має високий потенціал хворобливих наслідків (наприклад, нестримний потяг до покупок, сексуальна нерозсудливість або нерозумні інвестиції в бізнес)
<b>Порушення настрою є достатньо серйозним, щоб викликати помітні труднощі в соціальному / професійному функціонуванні, або необхідна госпіталізація для запобігання заповіданню шкоди собі / оточенню, або є ознаки психозу</b>
Епізод не пов'язаний із фізіологічним впливом певних речовин (наприклад, зловживанням наркотиками чи медикаментами)
<i>Примітка.</i> Повний маніакальний епізод, який виникає під час лікування АД, але зберігається на повністю синдромальному рівні за межами фізіологічного ефекту цього лікування, є достатнім доказом епізоду манії (а отже, діагнозу БАР).

Адаптовано за Manic Episode; DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, p. 124.



постійній, неспізоичній імпульсивності, пов'язаній із РДУГ.

Для ПТСП і особливо межового розладу особистості (обидва належать до спектра захворювань, пов'язаних із травмою) є характерною мімікрія. Межовий розлад особистості часто не діагностують через стигматизацію, пов'язану зі станом і дискомфортом, спричинюваним лікарями, коли вони запитують про минулі травми. Багатьом пацієнтам із діагнозом БАР точніше було б поставити діагноз «межовий розлад особистості», особливо тим, чий настрій швидко змінюється (Paris et al., 2015).

Пацієнти з діагнозом БАР мають значно вищий ризик захворюваності та смертності. За даними дослідження, проведеного в Данії, тривалість життя осіб з БАР на 10 років менша, ніж у загальній популяції (Kessing, 2015). До 50% дорослих із БАР намагалися покінчити життя самогубством та майже 20% вкоротили собі віку (McIntyre et al., 2020; Dome et al., 2019).

Лікарі загальної практики мають бути пильними під час оцінювання стану пацієнтів щодо суїцидальних думок і в разі потреби скеровувати їх до закладів невідкладної або стаціонарної психіатричної допомоги. БАР також пов'язаний із подвійним ризиком смерті від судинних причин, хоча механізм цього зв'язку до кінця не визначено (Weiner et al., 2011).

Таблиця 3. Опитувальник щодо розладів настрою (MDQ)

	Так	Ні
1. Чи траплявся період, коли Ви були не схожі на себе звичайного і...		
...відчували себе настільки добре або настільки піднесено, що інші думали, що Ви не схожі на себе звичайного, або були настільки збудженим, що це призводило до неприємностей?		
...були настільки дратівливими, що кричали на інших, починали бійку чи суперечку?		
...відчували себе набагато впевненішим, ніж зазвичай?		
...спали набагато менше, ніж зазвичай, і виявляли, що це не шкодить Вашому самопочуттю?		
...були набагато балакучішими або говорили швидше, ніж зазвичай?		
...думки проносилися у вашій голові або не могли сповільнити потік свідомості?		
...легко відволікалися на речі довкола, що було важко зосередитися або не відволікатися від справи?		
...відчували набагато більше енергії, ніж зазвичай?		
...були набагато активнішими або робили набагато більше справ, ніж зазвичай?		
...були набагато соціально активнішим або товаришким, ніж зазвичай, наприклад, телефонували друзям посеред ночі?		
...були дуже зацікавлені в сексі, ніж зазвичай?		
...витрачання грошей призвело до неприємностей для Вас або Вашої родини?		
2. Якщо Ви відповіли «ТАК» більш ніж на одне з перерахованих вище запитань, чи траплялося з Вами щось із зазначеного протягом одного періоду часу?		
3. Наскільки серйозні проблеми спричинив будь-який із цих епізодів для Вас – наприклад, позначився на можливості працювати; спричинив сімейні, фінансові або юридичні проблеми; спонукав до суперечок або бійки? Не було проблем / Незначні проблеми / Помірні проблеми / Серйозні проблеми		
4. Хтось із Ваших близьких родичів (тобто діти, брат, сестра, батьки, бабуся, дідусь, тітка, дядько) страждали на маніакально-депресивний або біполярний афективний розлад?		
5. Чи чули колись від медпрацівника, що у Вас маніакально-депресивний або біполярний афективний розлад?		

Адаптовано за R. Hirschfeld et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1873-1875.

Таблиця 4. Монотерапія пацієнтів із різними фазами БАР

	Гостра манія	Гостра біполярна депресія	Підтримувальна терапія
Препарати першої лінії	Літій Вальпроєва кислота Арипіразол Рисперидон Кветіапін Азенапін	Літій* Ламотриджин* Кветіапін Луразидон	Літій Ламотриджин Арипіразол
Препарати другої лінії	Карбамазепін пролонгованої дії Оланзапін Зипразидон	Карипразин	Оланзапін Рисперидон LAI Карипразин
Інші	Хлорпромазин	Люматеперон	

Примітки: \* Не схвалений FDA, але призначення базується на рекомендаціях; LAI – ін'єкційний препарат пролонгованої дії.

Адаптовано за J.A. Brieler and E. Keegan-Garrett. Diagnosis and treatment of bipolar illness in the primary care office. *Mo Med*. 2022 May-Jun; 119 (3): 213-218.

### Лікування

Фармакологічні втручання у пацієнтів із БАР поділяють на три категорії: лікування під час фази манії та/або депресії та підтримувальна терапія. Деякі суперечності в рекомендаціях зумовлені певними розбіжностями, зокрема: у створених різними міжнародними організаціями настановах, що ґрунтуються на доказових даних; у показаннях для застосування препаратів, схвалених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA); тим фактом, що офіційна настанова Американської психіатричної асоціації (APA) з лікування пацієнтів із БАР не оновлювалася з 2002 року (APA, 2002; Renes et al., 2018).

Фармакотерапія за маніакальних та гіпоманіакальних епізодів зазвичай збігається. Схвалені FDA засоби лікування пацієнтів фази гострої манії: літій, вальпроєва кислота, карбамазепін і низка антипсихотиків другого покоління (McKnight et al., 2019).

Згідно з настановою APA (2002) карбамазепін розглядається як препарат другої лінії. Деякі дані свідчать, що антипсихотики другого покоління (кветіапін та/або оланзапін) можуть діяти швидше, ніж літій і вальпроєва кислота, і що використання стабілізатора настрою та антипсихотиків другого покоління у комбінації може бути ефективнішим, ніж монотерапія (McKnight et al., 2019; Grande et al., 2016; Mohammad et al., 2014).

J.A. Brieler and E. Keegan-Garrett наголошують, що лікування пацієнтів із біполярною депресією та уніполярним великим депресивним розладом не є однаковим. Призначаючи лікування пацієнтам із БАР під час фази депресії, слід уникати селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Схваленими FDA препаратами для невідкладного лікування пацієнтів із біполярною депресією є кветіапін, луразидон, карипразин та комбінація оланзапіну та флуоксетину. У рекомендаціях APA (2013) до препаратів першої лінії належать ламотриджин та літій, тоді як настанова Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів і Міжнародного товариства з біполярних розладів (CANMAT / ISBD, 2018) рекомендує додавати до схеми терапії луразидон і кветіапін (Loebel et al., 2014; Yatham et al., 2018).

Хоча ламотриджин не схвалений FDA для застосування за гострої біполярної депресії, його широко використовують як засіб першої лінії із сильною доказовою базою (Geddes et al., 2009). Через невеликий ризик розвитку синдрому Стівенса–Джонсона титрувати дозу ламотриджину слід виважено і повільно. Це може обмежити його застосування за гострих станів. Літій також визнано ефективним засобом за терапії біполярної депресії, хоча він не має схвалення FDA для цього показання (Youssef et al., 2020).

Зокрема, автори настанов APA (2013) і NICE (2020) рекомендують надалі використовувати лікарські засоби, які допомагають стабілізувати стан пацієнта, як препарати підтримувальної терапії. Однак через побічні ефекти деякі з них можуть бути привабливішими для тривалого застосування. Серед сучасних ліків, схвалених FDA, ламотриджин, літій та антипсихотики другого покоління, а також арипіразол, оланзапін, карипразин та рисперидон у формі ін'єкцій пролонгованої дії (табл. 4).

Кількість можливих препаратів, які застосовують для лікування пацієнтів із БАР, може здатися надмірною, проте це дає змогу лікарям загальної практики

значно розширити рутинне використання у практиці кількох конкретних лікарських засобів.

Ламотриджин зазвичай призначають пацієнтам із БАР II типу та як препарат для підтримувальної терапії. Вибір двох антипсихотиків другого покоління для охоплення трьох фаз лікування можна зробити як за їх вартістю, так і профілем побічних ефектів. Власне, додавання літію до арсеналу клініцистів дає потенційну можливість допомогти широкому колу пацієнтів. Скерування пацієнтів на консультацію до психіатра буде необхідним лише за браком позитивної динаміки при застосуванні літію.

Наразі докази щодо ефективності немедикаментозного лікування пацієнтів із БАР обмежені. Психософіта як для пацієнта, так і для його близьких є корисною щодо зменшення частоти рецидивів афективних розладів (Murray et al., 2017).

J.A. Brieler and E. Keegan-Garrett зазначають, що нині бракує даних про оптимальні специфічні психологічні стратегії для пацієнтів із БАР. Проте слід пам'ятати про існування інших методів лікування, які можуть бути корисними для редукції симптомів, наприклад, терапія на основі усвідомленості (майндфулнес), діалектична поведінкова терапія та терапія з відновлення когнітивних функцій.

Крім того, засоби для відстеження настрою (трекери настрою, англ. *mood trackers*; доступні онлайн або в паперовому вигляді) допомагають виявити у деяких пацієнтів ранні ознаки манії або депресії (Hidalgo-Mazzei et al., 2015).

### Висновки

Лікарі загальної практики часто стикаються з пацієнтами з БАР, тому слід заохочувати їх до ініціювання та підтримання лікування таких хворих.

Медпрацівникам ПМД слід бути обізнаними щодо:

- Критеріїв точного діагностування БАР.
- Критеріїв диференціації БАР від інших поширених психіатричних синдромів.
- Настанов щодо застосування препаратів першої лінії фармакотерапії при БАР у фазах гострої манії / гіпоманії, депресії та за підтримувальної терапії.
- Причин надмірної захворюваності та смертності при БАР.

На думку J.A. Brieler and E. Keegan-Garrett, знання щодо перебігу, діагностування та лікування БАР допоможуть лікарям забезпечити своєчасне та ефективне лікування пацієнтів у медзакладах ПМД. Крім того, автори наголошують на тому, що за тяжких випадків БАР часто виникає потреба у спеціалізованій психіатричній допомозі. Проте лікар загальної практики не завжди може призначити лікування БАР, особливо за допомогою віддаленої консультативної допомоги. Технології телемедицини в різних конфігураціях стали поширенішими, що робить командну допомогу при БАР можливою навіть у тих районах, де важко отримати безпосередню консультацію зі спеціалізованими постачальниками послуг з охорони психічного здоров'я (Burgess et al., 2020).

Хоча наразі незрозуміло, які саме психологічні стратегії є дієвішими при БАР, лікарі загальної практики мають співпрацювати з консультантами з поведінкового здоров'я у своїй громаді для належної підтримки психосоціального функціонування пацієнтів.

Підготував **Денис Соколовський**

# Сучасні перспективи терапії пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом

За матеріалами Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасний науково-практичний досвід у кардіології та психотерапії» (5 травня 2023 р.)

Повномасштабна війна в Україні несе невимовні страждання народу України, руйнуючи не тільки інфраструктуру країни, але й психологічний добробут громадян, залишаючи глибокі рани в душах тих, хто переживає цю страшну реальність. Серед наслідків психологічного травмування – посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), який пронизує життя жертв, спричиняючи серйозні наслідки. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповіді завідувача кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету НМУ ім. Богомольця, лікаря-психіатра вищої категорії, президента Всеукраїнської асоціації психосоматичної медицини, д.мед.н., професора О.С. Чабана, яка присвячена дослідженню ПТСР у жертв війни в Україні та підходам до лікування для полегшення цих страждань.



О.С. Чабан

Нині понад 90% українців мають принаймні один із симптомів тривожних розладів, а понад 50% перебувають у зоні ризику розвитку труднощів, пов'язаних із психічним здоров'ям. За оцінками фахівців, близько 40-50% громадян потребуватимуть психологічної допомоги та психосоціальної підтримки різного ступеня інтенсивності. Згідно з аудитом ресурсів системи надання послуг у сфері психічного здоров'я, рівень споживання антидепресантів (АД) за 2022 р. досяг свого піку, а на безрецептурні заспокійливі засоби українці щомісяця витрачають близько 300 млн грн. За розрахунками МОЗ України, у повоєнний час із психологічними проблемами стикнуться понад 15,7 млн українців, 3,5 млн осіб потребуватимуть терапії та супроводу медичних фахівців – лікарів-психіатрів, а приблизно 800 тис. українців – фармакологічного супроводу.

## Посттравматичний стресовий розлад

За Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду, ПТСР може розвинути після впливу надзвичайно загрозливої або страхітливої події, або серії подій.

Йому притаманні такі критерії:

1. Повторне переживання травматичної події або подій у сьогоденні у вигляді

яскравих нав'язливих спогадів, флешбеків або кошмарів, що, як правило, супроводжується сильними негативними емоціями, страхом чи жахом, а також сильними фізичними відчуттями.

2. Уникнення думок і спогадів про подію або події, чи уникнення діяльності, ситуацій, або людей, які нагадують про них.

3. Стійкі уявлення про підвищену поточну загрозу, наприклад, ознаки гіпернастороженості або підвищена реакція переляку на стимули, як-от несподівані шуми (підвищений рефлекс чотиригорбикової пластинки, або старт-рефлекс).

## Клінічні критерії ПТСР

Діагностичний та статистичний посібник із психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) пропонує список певних критеріїв для встановлення діагнозу посттравматичного розладу. Ці діагностичні критерії стосуються дорослих, підлітків і дітей віком від 6 років (APA, 2013).

*А. Вплив фактичної смерті або загрози смерті, серйозних поранень або сексуального насильства одним (або кількома) з таких способів:*

1. Безпосередньо пережити травматичну подію.  
2. Стати свідком подій з іншими.

3. Дізнатися, що травматична подія сталася з близьким членом родини або близьким другом. У разі смерті або загрози смерті члена сім'ї чи друга подія має бути насильницькою чи випадковою.

4. Мати неодноразовий або надзвичайний контакт із неприємними деталями травматичної події (як-от співробітники служб першої допомоги, які збирають людські останки; працівники поліції, які неодноразово стикаються з подробицями жорстокого поводження з дітьми).

*В. Наявність одного (або більше) із симптомів вторгнення, пов'язаних із травматичною подією, що виникають після того, як вона відбулася:*

1. Повторювані, мимовільні та нав'язливі тривожні спогади про травматичну подію. У дітей віком від 6 років може виникати повторювана гра, у якій виражаються аспекти травматичної події.

2. Повторювані тривожні сни, зміст та/або вплив яких пов'язаний із травматичними подіями. У дітей можуть бути страшні сни з упізнаного змісту.

3. Дисоціативні реакції (наприклад, спогади), за яких людина відчуває або діє так, ніби травматична подія повторюється. Такі реакції можуть виникати безперервно, причому найбільш екстремальним проявом є повна втрата усвідомлення теперішнього оточення. У дітей під час гри може відбутися відтворення травми.

4. Інтенсивний або тривалий психологічний стрес у разі впливу внутрішніх або зовнішніх сигналів, які символізують або нагадують аспект травматичної події.

5. Виразні фізіологічні реакції на внутрішні або зовнішні сигнали, які символізують або нагадують аспект травматичної події.

*С. Постійне уникнення стимулів, пов'язаних із травматичною подією, яке розпочалося з того моменту, як відбулася подія, що підтверджується одним або обома з критеріїв:*

1. Уникнення або намагання уникнути тривожних спогадів, думок або почуттів про травматичні події (або тісно пов'язаних із ними).

2. Уникнення або намагання уникнути зовнішніх нагадувань (людей, місць, розмов, діяльності, об'єктів, ситуацій), які викликають тривожні спогади, думки чи почуття щодо травматичної події чи тісно пов'язаних з ними.

*Д. Негативні зміни в пізнанні та настрої, пов'язані з травматичною подією, що почалися або погіршилися після того, як подія відбулася, що підтверджується двома (або більше) з таких критеріїв:*

1. Нездатність пригадати важливий аспект травматичної події (як правило, через дисоціативну амнезію, а не через інші чинники, як-от травма голови, алкоголь або наркотики).

2. Стійкі й перебільшені негативні переконання чи очікування щодо себе, інших чи світу (наприклад, «я поганий», «нікому не можна довіряти», «світ повністю небезпечний»).

3. Стійкі, викривлені уявлення про причину або наслідки травматичної події, які змушують звинувачувати себе або інших.

4. Стійкий негативний емоційний стан (наприклад, страх, жах, гнів, провина або сором).

5. Помітно знижена зацікавленість або участь у значущій діяльності.

6. Почуття відстороненості або відчуженості від інших.

7. Постійна нездатність переживати позитивні емоції (наприклад, нездатність відчувати щастя, задоволення або почуття любові).

*Е. Помітні зміни збудження та реактивності, пов'язані з травматичною подією, які почалися або погіршилися після цієї події, що підтверджується двома (або більше) із таких критеріїв:*

1. Роздратованість і спалахи гніву (із незначною провокацією або без неї), як правило, спрямовуються на людей або предмети.

2. Безрозсудна або саморуйнівна поведінка.

3. Гіперпильність.

4. Перебільшена реакція лякливості.

5. Проблеми з концентрацією уваги.

6. Порушення сну (наприклад, труднощі із засинанням або збереженням сну, або неспокойний сон).

*Ф. Тривалість порушення (критерії В, С, D і Е) понад місяць.*

*Г. Розлад спричиняє клінічно значущий дистрес або порушення в соціальній, професійній чи інших важливих сферах функціонування.*

*Н. Порушення не пов'язане з фізіологічним впливом речовини (наприклад, ліків, алкоголю) або іншим медичним станом.*

## Варіанти перебігу ПТСР

Умовно більш безпечні варіанти ПТСР: ПТСР парціальний; початок допомоги в межах перших днів – до місяця; ПТСР у пацієнта з хорошою зовнішньою соціально-психологічною амортизацією; ПТСР у дорослого без проблем з іншими соматичними чи психічними розладами; некомплексний ПТСР.

Умовно небезпечні варіанти перебігу: ПТСР комплексний; початок допомоги через кілька місяців; ПТСР у пацієнта з поганою зовнішньою соціально-психологічною амортизацією; поєднання ПТСР у дорослого з такими соматичними чи психічними розладами, як алекситимія, психічна анестезія, дисоціативні ознаки (деперсоналізація чи дереалізація), травми, зокрема мозкові («м'як» травми), постопераційний фантомний біль.

Для діагностики ПТСР можна використовувати такі опитувальники: ПТСР тест для DSM-5 (The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 [Weathers et al., 2013]), тест на ПСТР для цивільного населення (PTSD Checklist – Civilian Version, PCL-5 [Bezsheiko et al., 2016]), опитувальник щодо ПТСР (Breslau et al., 2004).

## Критерії вибору антидепресанту

Препарати першої лінії – АД нового покоління завдяки їхній кращій безпеці та переносимості порівняно з препаратами першого покоління. Усі АД незначно різняться між собою за тимолептичною ефективністю, тому лише ефективність не може бути критерієм вибору терапії. Критерії вибору АД: ефективність, характер побічних реакцій, простота застосування, наявність коморбідних станів і вартість. За зміни АД слід брати до уваги побічні реакції, ефект відміни, потенційні взаємодії ліків і швидкість зміни.

Підсумовуючи, професор О.С. Чабан зазначив, що на вітчизняному фармринку є доступний АД Гіацинтія® (есциталопрам; виробник АТ «Київський вітамінний завод»), це препарат першої лінії. Його застосовують за депресивного розладу, депресивного синдрому, тривожного розладу, тривожно-депресивного синдрому, обсесивно-компульсивного розладу. Терапевтична доза – 10-20 мг. Рекомендоване титрування: починати з 5 мг раз на добу вранці, через тиждень – 10 мг раз на добу вранці. Початок відповіді найімовірніший через 2-3 тижні. Питання щодо зміни дози слід вирішувати через місяць застосування. У разі припинення лікування дозу слід поступово знижувати впродовж 1-2 тиж., щоб уникнути можливих симптомів відміни. Для запобігання серотоніновому синдрому слід зменшити дозу, але не скасовувати препарат.

Підготував **Денис Соколовський**

**Відкрий спокій**

**Гіацинтія**  
Лікування тривожних розладів

20 мг (10 мг)  
30 таблеток, вартість повного обсягу – по 20 (10) грн

10 мг  
30 таблеток, вартість повного обсягу – по 10 (5) грн

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якісно без компромісів

Регістраційне посвідчення МОЗ України ІА/17455/01/01 та ІА/17455/01/02 від 30.05.2019  
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

# Синдром гіперпролактинемії на тлі застосування антипсихотиків

**Як відомо, у психіатричній клінічній практиці широко використовують антипсихотичні препарати (АП), серед побічних ефектів яких зустрічається гіперпролактинемія (ГПРЛ). ГПРЛ – це стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові. У разі застосування АП необхідно інформувати пацієнтів про наслідки, пов'язані з ГПРЛ, та спільно приймати рішення щодо найкращої стратегії для її розпізнавання, а також підтримки ефективності, збереження безпеки й прихильності до лікування.**

## Поширеність і наслідки ГПРЛ

Частота ГПРЛ серед пацієнтів, які отримують АП, за різними даними варіює, але може сягати 90% у жінок і 70% у чоловіків (Bushe et al., 2008). Вона вища в разі застосування всіх АП першого покоління (типових) і АП другого покоління (атипових) амисульприду, рисперидону, паліперидону, середня – при лікуванні оланзапіном, кветіапіном та нижча – на тлі терапії арипіпразолом, клозапіном (Holt and Peveler, 2011).

Зокрема, ГПРЛ, спричинена застосуванням АП, виникає внаслідок блокування дофамінових  $D_2$ -рецепторів, що призводить до втрати дофамінергічного фактора інгібування пролактину в клітинах лактотрофів передньої частки гіпофіза. Тому АП із вищим індексом зайнятості  $D_2$ -рецепторів більшою мірою та частіше зумовлюють зростання рівня пролактину (Chwieduk and Keating, 2010). Це стосується рисперидону та його 9-гідроксиметаболіту паліперидону – антипсихотиків, які найчастіше зумовлюють ГПРЛ (Kinon et al., 2003; Bellantuono and Santone, 2012).

Іншим чинником є здатність препаратів долати гематоенцефалічний бар'єр: рисперидон та паліперидон найдовше лишаються поза ним через їхню низьку ліпорозчинність. Діючи протягом тривалого часу в межах тубероінфундибулярного шляху, вони провокують ГПРЛ (Besnard et al., 2014).

Серед клінічних наслідків ГПРЛ:

- короткочасні ефекти – аменорея, галакторея, гінекомастія та сексуальна дисфункція;
- довгострокові наслідки – остеопороз, пролактинома, підвищення серцево-судинного ризику та можливий розвиток деяких пухлин (Bostwick et al., 2009; Cookson et al., 2012).

ГПРЛ з'являється в межах 72 год після початку антипсихотичної терапії (Meltzer and Fang, 1976). Рівень пролактину в сироватці зазвичай лишається підвищеним протягом курсу лікування АП (Igarashi et al., 1985).

## Атипові антипсихотики: препарати, асоційовані з найнижчим ризиком ГПРЛ

Атипові АП для лікування шизофренії забезпечують ефективне купірування психотичних симптомів та мають кращий профіль безпеки, ніж у звичайних АП. Нейроендокринні аномалії у пацієнтів із шизофренією, як-от хронічна ГПРЛ, нині потенційно можуть бути зведені до мінімуму при застосуванні новіших АП, що незначно позначаються на вмісті пролактину (*prolactin-sparing antipsychotics*).

Відокремлення цих антипсихотиків від тих, які підвищують рівень пролактину (*prolactin-elevating antipsychotic*), забезпечує для клініциста можливість вибору оптимальної стратегії лікування та уникнення або зменшення випадків ГПРЛ (Kinon et al., 2003).

Як відомо, застосування АП, що підвищують рівень пролактину, пов'язане зі значним ризиком розвитку раку молочної залози у жінок, які страждають на шизофренію. За планування тривалої антипсихотичної терапії у пацієнток слід надавати перевагу АП, що не збільшують концентрацію пролактину (*non-prolactin-raising antipsychotics*), та інформувати їх про потенційні ризики при спільному прийнятті рішень щодо лікування. Моніторинг пролактинемії та розв'язання проблеми ГПРЛ важливі для жінок із шизофренією, які отримують АП, що підвищують рівень пролактину (Yasgur, 2021).

## Вивчення ролі антипсихотиків у розвитку ГПРЛ Актуальність

Рак молочної залози на 25% частіше виникає серед жінок із шизофренією, ніж у загальній популяції (Yasgur, 2021). Крім того, значний вміст пролактину пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози, але в більшості раніше проведених досліджень не вивчали відмінності між АП, що підвищували й не підвищували рівень пролактину.

У межах нового дослідження К. Correll, професор психіатрії та молекулярної медицини у Медичній школі Дональда і Барбери Цукер у Хофстрі / Нортвеллі (Нью-Йорк, США), та його колеги хотіли заповнити цю прогалину, щоб відповісти на важливе з погляду клінічної практики запитання: чи може застосування АП збільшити ймовірність розвитку раку молочної залози?

## Дизайн дослідження

Дослідження типу «випадок / контроль» загалом охоплювало 30 785 жінок (середній вік – 62(±10) років), у яких було діагностовано шизофренію впродовж 1972–2014 рр. (Taipale, 2021). Із них у 1069 осіб було встановлено первинний діагноз інвазивного раку молочної залози (лобулярного та протокового) з 2000 до 2017 рр. За рештою характеристик пацієнтки були порівнянні з контрольною групою (n=5339).

Тривалість антипсихотичного лікування передбачала три періоди: до року, 1-4 роки, ≥5 років.

Антипсихотики було розподілено за групами:

- АП, що підвищують рівень пролактину;
- АП, що знижують рівень пролактину (наприклад, клозапін, кветіапін або арипіпразол).

За статистичного аналізу дослідники брали до уваги попередні діагнози та ліки, які могли мати вплив на ризик розвитку раку молочної залози (зокрема, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, спіронолактон, петльові діуретики, статини), зловживання психоактивними речовинами, суїцидальні спроби, використання замісної гормональної терапії тощо.

## Клінічно значущий ризик

У межах дослідження протокову аденокарциному фіксували частіше, ніж лобулярну (73 проти 20%). Значна частка пацієнток порівняно з контрольною групою отримувала серцево-судинні препарати та замісну гормональну терапію.

Більший відсоток учасниць приймали АП, що підвищують рівень пролактину, протягом ≥5 років порівняно з лікуванням тривалістю <1 року (71,4 проти 64,3% осіб групи контролю); скореговане відношення шансів (ВШ) 1,56. З іншого боку, кількість жінок на терапії антипсихотиками, що мають незначний вплив на вміст пролактину, впродовж ≥5 років була подібною до таких із раком молочної залози та групи контролю (8,3 проти 8,2%; ВШ 1,19 не було визнане значущим). Хоча приймання АП, що мають суттєвий вплив на концентрацію пролактину, протягом ≥5 років пов'язане з підвищенням ризику розвитку обох типів аденокарциноми, ймовірність раку лобулярного типу була більшою, ніж протокового (ВШ 2,36). Автори виявили, що клінічно значуща різниця щодо ризику розвитку раку молочної залози у групі АП, які підвищують рівень пролактину (37%), становить приблизно 4% порівняно з АП, що мають незначний вплив на цей показник (12%), за тривалості терапії ≥5 років. Як засвідчили науковці, отримані результати можна узагальнити для різних популяцій хворих.

## Терапія ятрогенної ГПРЛ, вторинної щодо антипсихотичних препаратів

Нижче наведено клінічні рекомендації мультидисциплінарного консенсусу, які стосуються терапії ятрогенної ГПРЛ, вторинної щодо антипсихотиків (Montejo et al., 2017).

### Стратегія 1: зниження дози антипсихотика

Зниження дози антипсихотика є, на перший погляд, найпростішою стратегією (*рекомендація класу D, рівень доказовості IV*), але вона асоційована з ризиком рецидиву (Haddad and Wieck, 2004). Крім того, її ефективність може бути сумнівною, оскільки деякі АП зумовлюють ГПРЛ навіть за дуже низьких дозувань. При застосуванні інших АП підвищення рівня пролактину, ймовірно, не залежить від дози, як у разі з амисульпридом (Juguenat et al., 2010).

У настанові Міжнародного ендокринологічного товариства (ISE) з лікування ГПРЛ рекомендовано бути обережними за відміни препарату, що має вплив на концентрацію пролактину (Melmed et al., 2011). Така стратегія може бути доцільною в тих випадках, коли АП, що спричинив ГПРЛ, ефективний у менших дозах. Безпека зниження дозування в кожній конкретній ситуації залежить від діагнозу, зміни клінічної картини та схеми медикаментозного лікування.

### Стратегія 2: зміна антипсихотика

Наразі доступна стратегія переходу з АП, терапія яким пов'язана з високим ризиком підвищення рівня пролактину (як-от амисульприд, рисперидон, паліперидон або препарат першого покоління), на АП, що асоційований із нижчим ризиком (аріпіпразол, кветіапін, оланзапін або зипразидон) (*рекомендація класу А-С, рівень доказовості Ів-ІІІ*).

У таких випадках необхідно визначити, чи пацієнт раніше отримував лікування альтернативним препаратом, і чи ефективний він для контролю психотичних симптомів та/або добре переносився. Є різні дані щодо ризику рецидивів та зменшення проявів, пов'язаних із ГПРЛ при використанні цієї стратегії (Kelly et al., 2013). Найбезпечнішою є тактика поступової зміни дозувань, що перекриваються (Grande et al., 2014) (*рівень доказовості ІІІ*).

Крім того, наявні дані низки робіт, присвячених успішному переведенню осіб із шизофренією на терапію арипіпразолом, у яких було зафіксовано значне зниження рівня пролактину (*рівень доказовості ІІІ*). У дослідженнях брали участь представники обох статей, лише жінки або лише чоловіки (Montejo et al., 2010; Mir et al., 2008; Chen et al., 2011). Тільки в одному випробуванні спостерігали підвищений ризик рецидивів (Kuloglu et al., 2010). Хоча через кілька днів після припинення причинного лікування ГПРЛ зазвичай відбувається нормалізація рівня пролактину, вона може бути відстрочена на кілька тижнів або навіть місяців у разі застосування тривалішої антипсихотичної терапії (Haddad, Wieck, 2004).

Вміст пролактину зазвичай нормалізується через кілька днів після припинення приймання АП (Montejo, 2008). Однак при використанні ін'єкційних АП пролонгованої дії рівень пролактину може залишатися підвищеним упродовж декількох місяців після завершення лікування.

### Стратегія 3: додавання арипіпразолу

На підтримку стратегії додавання арипіпразолу було проведено чимало досліджень (*рекомендація класу А, рівень доказовості Іа*). Зокрема, доступні результати подвійних сліпих рандомізованих контрольованих випробувань і метааналізу даних пацієнтів обох статей, результати відкритих досліджень із використанням депо-форм та звичайних форм рисперидону, паліперидону й інших препаратів (Li et al., 2013; Boggs et al., 2013; Ishitobi et al., 2010).

У метааналізі даних п'яти рандомізованих контрольованих плацебо досліджень, до яких увійшли 639 пацієнтів обох статей (326 отримували арипіпразол, 313 – плацебо), додавання арипіпразолу в дозуванні 5 мг/добу асоціювалося з нормалізацією рівня пролактину на 79% (Li et al., 2013). Ефективність препарату було описано при використанні різних доз у пацієнтів жіночої статі (Yasui-Furukori et al., 2010).

За деякими даними, додавання арипіпразолу може бути безпечною стратегією, ніж заміна АП для пацієнтів, які відповідали на причинний антипсихотик, що має вплив на рівень пролактину (De Berardis et al., 2014). Проте результатів порівняльних досліджень щодо цього питання нині все ще бракує.

Арипіпразол також доступний у лікарській формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині (ОДТ), – це є прогресивним кроком назустріч потребам пацієнтів, яким призначено довготривалу терапію антипсихотиками. Вони швидко розчиняються в роті, не потребують запивання водою та ковтання цілої таблетки, що зручно для хворих і може покращувати прихильність до лікування.

## Висновки

1. ГПРЛ є одним із недооцінених побічних ефектів антипсихотиків. Коротко-, середньо- та довгострокові наслідки ГПРЛ можуть бути серйозними і ставлять під загрозу прихильність до терапії.

2. Рівень пролактину найбільше підвищується після приймання деяких АП, наприклад атипових, як-от амисульприд, паліперидон і рисперидон. Своєю чергою, клозапін, кветіапін та арипіпразол меншою мірою пов'язані зі зростанням концентрації пролактину, зокрема, останній навіть знижує його.

3. Вміст пролактину понад 50 нг/мл потенційно пов'язаний із клінічними наслідками та потребує зниження дозування, зміни АП або додавання препаратів із доведеною здатністю зменшувати рівень пролактину (наприклад, арипіпразолу). ГПРЛ вважається тяжкою за перевищення рівня 100 нг/мл (наявна у >30% пацієнтів, які приймають рисперидон або паліперидон), і завжди брати до уваги через середньо- / довгостроковий ризик остеопорозу, серцево-судинних проблем і ймовірність розвитку раку молочних залоз або ендометрію.

4. Необхідний систематичний моніторинг рівня пролактину в пацієнтів, які отримують АП. Варіанти лікування ГПРЛ залежать від побічних ефектів, їх впливу на хворого, а також ретельного зважування всіх плюсів та мінусів продовження терапії або запровадження нової стратегії.

Підготував **Денис Соколовський**

# Еголанза

о л а н з а п і н

**ВИБІР ПРАВИЛЬНОГО НАПРЯМКУ**



## СКЛАД

### ТА ФОРМА ВИПУСКУ:

табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28

табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

**табл. в/плів. оболонкою 15 мг блістер, № 28**



«Ми створюємо своє життя  
силою свого вибору»

Річард Бах



Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/11344/01/01-03-04.

