



Неврологія

Психіатрія

Психотерапія



№ 4 (67)
2023 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37633



Кандидат медичних наук

Назар Негрич

**Герпесвірусна інфекція
в практиці невролога
з позиції доказової
медицини**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук,
професор

Світлана Кузнецова

**Вплив стресу на регуляцію
функцій головного мозку
та шляхи медикаментозної
корекції їх порушень**

Читайте на сторінці **35**



Доктор медичних наук,
професор

Олена Хаустова

**Алгоритм лікування
терапевтично
резистентної депресії**

Читайте на сторінці **36**



Доктор медичних наук,
професор

Михайло Орос

**Біль у спині:
сучасні підходи
до лікування**

Читайте на сторінці **38**



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

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Famciclovir
ВІРОСТАТ® — противірусний
препарат із **високою біодоступністю**
та **ефективністю**

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



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

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

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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

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

Герпесвірусна інфекція в практиці невролога з позиції доказової медицини

За матеріалами Науково-практичної фахової школи-семінару «Клінічний практикум для невролога» (19 вересня 2023 р.)

Метою Науково-практичної фахової школи-семінару «Клінічний практикум для невролога», що відбулася з онлайн трансляцією наживо в Івано-Франківській, Чернівецькій та Тернопільській областях, була підтримка безперервного професійного розвитку неврологів, психіатрів, нейрохірургів та лікарів загальної практики – сімейної медицини навіть у складні воєнні часи. Серед актуальних тем у межах заходу обговорювалася роль вірусів герпесу в розвитку підгострих, гострих і хронічних неврологічних станів. Про сучасне уявлення щодо герпесвірусної інфекції (ГВІ) за уражень нервової системи, зокрема про аспекти еволюції вірусів, їх діагностування та лікування, розповів асистент кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к.мед.н. Назар Олегович Негрич.



Н.О. Негрич

Віруси герпесу: біологічна класифікація

Герпесвіруси (Herpesviridae) – родина ДНК-вмісних вірусів, які можуть уражати людину та тварин. Нині відомо близько 200 вірусів, здатних викликати захворювання людини, які розділили на вісім типів.

Класифікація родини герпесвірусів за біологічними властивостями може бути представлена так:

- α -Герпесвіруси – герпесвіруси людини 1 та 2-го типів (ГВЛ-1, ГВЛ-2), які також є вірусами простого герпесу 1 та 2-го типів (ВПГ-1, ВПГ-2); герпесвірус людини 3-го типу (ГВЛ-3 – вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу (ОГ)). Вони дуже швидко поширюються, мають короткий цикл репродукції в клітинах, зумовлюють цитоліз і латентну інфекцію в нейронах.

- β -Герпесвіруси – герпесвірус людини 5-го типу (ГВЛ-5, цитомегаловірус (ЦМВ) – збудник цитомегаловірусної інфекції; герпесвірус людини 6-го типу (ГВЛ-6); герпесвірус людини 7-го типу (ГВЛ-7). Вони повільно розмножуються, спричиняють цитомегалію, мають тропність до слинних залоз, сечових шляхів, шийки матки та нирок.

- γ -Герпесвіруси – герпесвірус людини 4-го типу (ГВЛ-4, вірус Епштейна – Барр [ВЕБ]), герпесвірус людини 8-го типу (ГВЛ-8). Вони інфікують лімфоїдні клітини, мають тропізм до Т- і В-лімфоцитів із тривалою персистенцією в них, спричиняють лімфопроліферативні хвороби.

Епідеміологія

Як зауважив Назар Олегович, сьогодні ГВІ залишається нагальною проблемою системи охорони здоров'я. Герпесвірусами інфіковано 90-95% населення (зазвичай віруси перебувають у латентному стані, не є шкідливими).

В організмі з імунною системою, що нормально функціонує, вони циркулюють безсимптомно та можуть мати стимулювальний вплив на імунітет хазяїна (аутоімунність).

За статистичними даними, щорічно на генітальний герпес (ГГ) хворіють близько 500 тис. осіб. Хоча насправді ця кількість є значно більшою, оскільки у багатьох хворих інфекція залишається не діагностованою внаслідок значної поширеності субклінічних та атипичних форм (Lan and Luo, 2017).

Своєю чергою, захворюваність на ОГ у різних країнах становить 0,4-1,6 випадку на 1000 осіб на рік у віковій групі до 20 років і 4,5-11,8 випадку – у старших вікових групах.

Відомо, що близько 1-1,5% усіх ГВІ супроводжуються захворюваннями нервової системи; із них у 14-30% випадках тривало зберігаються залишкові явища, тоді як летальність за ураження нервової системи коливається від 5 до 70%

залежно від клінічної форми захворювання (Baidwin et al., 2018).

Роль ГВІ у патогенезі аутоімунних та неврологічних розладів

Випадки ГВІ за імуносупресії (зі смертельним результатом) посідають друге місце (15,8%) серед вірусних захворювань, поступаючи лише випадкам інфекцій вірусом гепатиту (35,8%). Особливо небезпечні форми ГВІ – реактивована (в імуноскомпроментованих пацієнтів та за імуносупресивного стану), а також персистувальна активна (Meydiang-Lamade et al., 2012).

ВПГ залучені до патогенезу дисемінованого енцефаломієліту, лейкоенцефалопатії, дрібновогнищевої демієлінізації, криоглобулінемічного васкуліту, асептичного лептоменінгіту, а також церебральної ішемії різного ступеня виразності та розвитку пухлин головного мозку.

Є теорія, згідно з якою розсіяний склероз (РС) спричиняють два віруси: перший уражає імунну систему, другий – нервову. У разі РС у крові та цереброспинальній рідині можуть визначитися такі представники герпесвірусів, як ВПГ (29%), ВЕБ (50%), ЦМВ (25%), ГВЛ-6 (46,8%). Зокрема, у 70% хворих на РС виявляють ДНК вірусів у різних поєднаннях. ГВІ до того ж може бути залученою як у дебюті РС, так і в його маніфестації, та навіть призводити до летального результату (Tejada-Simon et al., 2003).

ГВЛ-1 є причиною лабіального та назального герпесу. Його ускладненнями можуть бути серозний лімфоцитарний менінгіт, скроневиї некротично-геморагічний енцефаліт), стовбуровий енцефаліт тощо. Також можливі ураження спинного мозку (частіше – шийного відділу; фокальний або поперекового мієліту), периферичної нервової системи (ідіопатичний параліч Белла, хронічна невралгія трійчастого нерва, неврит 8-ї пари черепних нервів, гостра полірадикулонейропатія).

Характерні ранні ускладнення: внутрішньочерепна гіпертензія, вклинення головного мозку, геморагічні ускладнення, гострий некроз сітківки, ішемічні інфаркти мозку, серцеві аритмії.

Відтерміновані ускладнення асоційовані з тяжкими захворюваннями (аутоімунні хвороби, зокрема РС, гострий дисемінований енцефаломієліт, хвороба Альцгеймера [ХА], шизофренія, паркінсонізм, депресія, біполярний афективний розлад [БАР], дитяче ожиріння, синдром хронічної втоми, розлади спектра аутизму, анорексія). До інших форм вірусних уражень належать герпетичний панарицій (зазвичай виникає у спортсменів-борців), очний герпес (кератит), неонатальний герпес, а також когнітивний дефіцит, що розвивається у хворих на БАР і ХА, хоча це передусім

визначається спадковістю пацієнта. Нелікований герпетичний панарицій може спричинити герпетичний енцефаліт. ВПГ-1 та ВПГ-2 після первинного інфікування назавжди вбудовуються в геном клітини-господаря і ніколи не будуть еліміновані імунною системою. Крім того, вірус проникає до нервових закінчень у шкірі та переміщається по них до ядра чутливого нейрона, розташованого в ганглії, де переходить у латентну стадію. ВПГ-1 також є одним з імовірних чинників ризику розвитку ХА, оскільки вірусна ДНК локалізується у β -амілоїдних бляшках, наявність яких типова для цієї хвороби (de Paula, 2022).

ГВЛ-3, на відміну від ГВЛ-1, латентність якого обмежена гангліями, може бути латентним у черепних нервах, дорсальних корінцях і гангліях вегетативної нервової системи у понад 90% здорових дорослих. Інфікування ГВЛ-3 може поширюватися на кровоносні судини головного мозку, зумовлюючи уні- або мультифокальну васкулопатію, особливо в пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Своєю чергою, ГВЛ-4 мають онкогенні властивості та тропізм до В- та Т-лімфоцитів. Із ними асоційовані такі захворювання, як синдром хронічної втоми, хвороба Ходжкіна, хвороба Філатова, РС тощо. Клінічними ознаками інфікування ГВЛ-5 є вроджена нейроінфекція (мікроцефалія, затримка психічного розвитку, нейросенсорна приглухуватість тощо), менінгіт, енцефаліт, цитомегаловірусний васкуліт, ураження спинного мозку (мієліт, полірадикулонейропатія), ураження краніальних та спинномозкових нервів (оптичний неврит, нейросенсорна приглухуватість тощо). Щодо ГВЛ-6, то він залучений до розвитку таких захворювань, як рожевий лишай, синдром хронічної втоми, аутоімунний тиреоїдит, печінкова недостатність, рак, а також РС, за якого він відіграє не тільки «пускову», але й активну роль у загостренні захворювання.

ГВЛ-7 є достатньо «молодим», маловивченим представником родини герпесвірусів, але за структурою геному та іншими характеристиками він подібний до ГВЛ-6. До того ж ці два віруси доволі часто наявні в організмі одночасно.

Вважається, що ГВЛ-7 призводить до активації ГВЛ-6 і розвитку внаслідок цього різних патологічних станів (як-от раптова екзантема, лихоманка без висипки, гарячка та фебрильні судоми, моноуклеозоподібний синдром, менінгоенцефаліт тощо). Інфекція ГВЛ-7 може мати безсимптомний перебіг, але надалі, у разі реактивації, спричиняти у дорослих розвиток синдрому хронічної втоми.

В англомовній літературі ГВЛ-8 називають герпесвірусом саркоми Капоші (англ. *Kaposi Sarcoma Herpes Virus*); він

також спричиняє первинні лімфоми, хворобу Кастанмана та множинну мієлому.

Специфічна діагностика ГВІ

Методи специфічної діагностики ГВІ поділяють на прямі (допомагають виявити віруси в біологічних рідинах і тканинах) та непрямі (реєструють специфічну імунну відповідь на інфекцію).

До прямих методів діагностики належать проста та електронна мікроскопія, полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) ліквору (чутливість 98%, специфічність 94%), а також культуральний метод (чутливість 60%, специфічність 100%).

Як зауважив доповідач, такі методи діагностики є високоспецифічними, достовірними, однак дорогі.

До непрямих методів належать реакція зв'язування комплементу, імуноферментний аналіз із визначенням специфічних імуноглобулінів М та G, реакція імунофлуоресценції, реакція латекс-аглоїнації, визначення антитіл до специфічних антигенів (чутливість та специфічність 50-70%).

Лікування пацієнтів із ГВІ

Пан Негрич зауважив, що натеper відбулися важливі новації в лікуванні осіб із ГВІ. Загалом лікування передбачає терапію етіотропними (противірусними) препаратами (як-от ацикловір, валацикловір, фамцикловір) парентерально або перорально, а також симптоматичні інтервенції.

Наприклад, у разі ускладнень, спричинених представниками α -герпесвірусів (ГВЛ-1, ГВЛ-2, ГВЛ-3), які швидко поширюються, мають короткий цикл репродукції в клітинах, зумовлюють цитоліз і латентну інфекцію в нейронах, доцільно застосовувати противірусні препарати парентерально.

Для лікування ускладнень інфекцій ГВЛ-1 та ГВЛ-2 (дисемінованого енцефаломієліту, церебральної ішемії різного ступеня виразності тощо) доцільно застосовувати ацикловір внутрішньовенно (10-15 мг/кг) тричі на добу (що 8 годин) протягом 14-21 дня.

Власне, гіпотеза, згідно з якою біль у пацієнтів з ОГ насамперед пояснюється запаленням і некрозом нейронів, породила припущення, що зменшення запалення завдяки прийманню кортикостероїдів допоможе зменшити біль.

Дискусійне питання щодо ролі кортикостероїдної терапії за ОГ було вирішено переважно завдяки двом масштабним проспективним клінічним дослідженням. Результати цих досліджень продемонстрували переваги кортикостероїдів у зменшенні тривалості гострого болю, хоча жодне не підтвердило зниження частоти або тривалості

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

постгерпетичної невралгії (ПН) серед реципієнтів кортикостероїдів. Своєю чергою, ПН діагностують, коли біль зберігається >4 міс. після епізоду ГВІ.

Трициклічні антидепресанти, як-от амітриптилін або нортриптилін у початковій дозі 10-25 мг зі збільшенням щотижня на 25 мг (10 мг, якщо пацієнтові >65 років або має ослаблений імунітет) полегшують біль у деяких осіб. Також доцільно призначати габапентин (від 300-900 до 3600 мг/добу; якщо в пацієнта немає порушень функції нирок).

Найчастіше нині для лікування ПН застосовують прегабалін, який схвалено Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA).

Також вгамувати больові відчуття може допомогти місцевий анестетик (наприклад, 5%-й лідокаїновий пластр). Щодо етіотропної терапії, то йдеться про противірусні засоби прямої дії, а саме нуклеозиди та нуклеотиди, зазначені у світових протоколах із лікування ГВІ: ацикловір, валацикловір, фамцикловір.

Механізм дії та властивості фамцикловіру

В основі терапії ГВІ, як зазначив пан Негрич, лежить застосування аномальних нуклеозидів, представлених чималою кількістю лікарських засобів. Зазвичай за таких клінічних випадків призначають усім відомий ацикловір, випускаючи з поля зору інноваційні препарати, для яких продемонстровано очевидні переваги у лікуванні ГВІ та профілактиці їхніх ускладнень.

Насамперед, це стосується фамцикловіру, ефективність якого було доведено результатами численних експериментальних і клінічних досліджень.

Фамцикловір схвалений FDA для лікування інфекцій, зумовлених ВПГ і вірусом вітряної віспи. Трансформація фамцикловіру в активний метаболіт (пенцикловір) відбувається внаслідок фосфорилування вірусспецифічним ферментом тимідинкіназою. У процесі копіювання вірусної ДНК

псевдонуклеозиди вбудовуються в дочірні вірусні ДНК, що призводить до втрати їхньої життєдіяльності.

Оскільки фосфорилування препаратів залежить від вірусної тимідинкінази і відбувається лише в інфікованих вірусом клітинах, синтез ДНК самої клітини при цьому не порушується (Werner et al., 2017).

Спорідненість вірусної тимідинкінази до фамцикловіру приблизно в 100 разів є вищою, ніж до ацикловіру. Це сприяє швидкому підвищенню внутрішньоклітинної концентрації кінцевого метаболіту, забезпечуючи швидкий противірусний ефект (Андропова, 2018).

Уже за дві години контакту з інфікованими клітинами фамцикловір пригнічує синтез ДНК вірусу ВПГ-1 >90%. Пригнічення синтезу ДНК ВПГ-1 на тлі застосування ацикловіру за аналогічний період становить близько 50%. Така особливість фамцикловіру є важливою для раннього впливу на ГВІ. Рівень абсолютної біодоступності фамцикловіру достовірно вищий, ніж інших ациклічних аналогів гуанозину – ацикловіру та валацикловіру. Крім того, фамцикловір повільніше виводиться з клітини, що спричиняє триваліший противірусний ефект. За даними експериментальних досліджень, у клітинах, інфікованих ВПГ-1 та ВПГ-2, період напіввиведення фамцикловіру становить 10 та 20 годин відповідно, тоді як ацикловіру – 0,7 та 1 годину відповідно (Modi et al., 2008).

Доповідач акцентував увагу також на інших відмінностях фамцикловіру від таких діючих речовин, як ацикловір і валацикловір. Зокрема, на тлі збільшення кількості штамів герпесвірусів, резистентних до циклічних нуклеозидів, резистентність до фамцикловіру, що являє собою відносно нову молекулу, є мінімальною.

Фамцикловір у лікуванні та профілактиці постгерпетичної невралгії

Вагомою перевагою фамцикловіру є його здатність накопичуватися до високих концентрацій у шваннівських клітинах. Це позитивно позначається на результатах лікування ОГ, оскільки основні

патогенетичні процеси при цьому захоплюються пов'язані з поширенням вірусу нервовими волокнами та периневральними просторами, що супроводжується розвитком низки ускладнень з боку нервової системи (як-от гангліоніти, неврити, ПН тощо). Зменшити ризик розвитку ПН і тяжкість больових відчуттів можна якомога швидшим призначенням системної терапії препаратами аномальних нуклеозидів (Gilden et al., 2005).

За даними клінічних досліджень, фамцикловір (250 мг) тричі на добу протягом 7 днів має таку саму ефективність для загоєння шкірного висипу, як і ацикловір (800 мг) 5 разів на добу впродовж того самого часу (Holten, 2006).

У хворих із найвищим ризиком тривалого болю (зокрема, пацієнти віком >50 років) біль у період гострої фази зникав у півтора раза швидше, ніж при застосуванні ацикловіру.

Призначення фамцикловіру дає можливість значно зменшити добу та курсову дози препарату порівняно з ацикловіром (курсова доза фамцикловіру становить 5,25 г, ацикловіру – 28,0 г), що особливо актуально для пацієнтів похилого віку.

Терапія є найефективнішою в разі застосування фамцикловіру протягом перших 48-72 годин від моменту появи шкірного висипу. Приймання фамцикловіру перорально в дозах 500 або 750 мг на добу протягом 7 днів допомагає скоротити тривалість ПН, яка вважається найтяжчим ускладненням ГВІ. Наприклад, у пацієнтів віком >50 років (які найчастіше схильні до розвитку ПН), час одужання скорочувався у 2,6 раза порівняно з групою приймання плацебо (Yeh et al., 2022).

Важливим питанням, на думку спікера, є можливість профілактики розвитку ПН у пацієнтів з ОГ. За результатами метааналізу даних контрольованих рандомізованих досліджень, присвячених вивченню впливу противірусних препаратів на стан пацієнтів із ПН (n=1147), терапія ацикловіром не була ефективнішою щодо зниження захворюваності на ПН протягом першого місяця, ніж приймання плацебо чи інші

види лікування. Тоді як учасники, які отримували фамцикловір або валацикловір, значно частіше уникали розвитку ПН порівняно з тими, хто приймав ацикловір (Yeh et al., 2022).

Віростат: етіотропна терапія першого ряду згідно зі світовими рекомендаціями

На українському фармацевтичному ринку фамцикловір представлений препаратом Віростат (виробник АТ «Київський вітамінний завод») із високою біодоступністю та ефективністю, який добре переноситься пацієнтами та щодо якого накопичено авторитетну доказову базу. Віростат випускають у дозуванні 250 і 500 мг.

Для лікування ОГ вказаний препарат призначають по 500 мг тричі на добу протягом 7 днів; у разі ОГ та з ослабленим імунітетом – у тому самому дозуванні протягом 10 днів, особам із ГГ – по 250 мг тричі на добу протягом 5 днів за перших ознак та по 125 мг на добу впродовж 5 днів у разі рецидивів. Пацієнтам з ослабленим імунітетом у разі рецидивів ГГ препарат призначають по 500 мг двічі на добу протягом 7 днів.

Підсумовуючи, Назар Олегович зауважив, що таблетований фамцикловір нині є «золотим стандартом» лікування ГВІ завдяки:

- Швидкій дії та значно вищій біодоступності, ніж у інших препаратів.
- Тривалій дії, зумовленій більшою стабільністю всередині клітини.
- Доведеній ефективності та безпеці при лікуванні ГВІ (внесений до світових протоколів щодо лікування ВПГ та ОГ; ефективний для лікування та профілактики ПН).
- Авторитетній доказовій базі (чотири метааналізи та 89 досліджень).
- Кращому комплаєнсу (менше приймань на добу, незалежно від їди).
- Мінімальній резистентності вірусів щодо препарату.
- Наявності вітчизняного засобу Віростат із підтвердженою біоеквівалентністю.

Підготувала **Олександра Демецька**



Інформація

Новини МОЗ

Які психологічні послуги можна безоплатно отримати у сімейного лікаря та педіатра 2024 року

Нині 8620 лікарів у 865 медзакладах первинної медичної допомоги надають послуги з охорони психічного здоров'я. Це становить понад третину загальної кількості, й у планах Міністерства охорони здоров'я – збільшити цей показник, щоб психологічну допомогу за потреби міг отримати кожен пацієнт по всій країні.

Так, на наступний рік майже 800 медзакладів «первинки» вже очікують проєкт договору від Національної служби здоров'я України (НСЗУ) на надання послуг у межах пакета «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги».

Отже, за цим пакетом пацієнт (дорослий або дитина) може безоплатно отримати ранню діагностику та базову психологічну допомогу.

Зокрема, сімейний лікар, педіатр чи терапевт може виконати оцінювання психічного стану та надати медичну й психологічну допомогу пацієнтам із розладами психіки у межах своєї компетенції.

Нагадаємо, усі лікарі, які надають послуги в межах цього пакета, пройшли спеціальне навчання.

Серед послуг, які медзаклад зобов'язаний надавати в межах пакета «Супровід і лікування дорослих та дітей

із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги» 2024 року, є також:

1. Оцінювання психічного статусу пацієнта, спрямоване на виявлення психічних і неврологічних розладів (ПНР), а також психічного статусу дітей для виявлення емоційних, поведінкових розладів, ознак насильства (фізичного, сексуального, емоційного, занедбаності та інших форм жорстокого поводження).
2. Скерування для виконання лабораторних та інструментальних досліджень для виключення ПНР, що зумовлені станом фізичного здоров'я.
3. Скерування пацієнта (за згодою та в разі потреби) до лікаря-психіатра.
4. Складання плану ведення та лікування пацієнта з установленими розладами.
5. Надання пацієнту першої психологічної допомоги.
6. Моніторинг лікування та контроль за виконанням плану спостереження й лікування.
7. Забезпечення супроводу пацієнта з ПНР.
8. Скерування пацієнта, якщо немає позитивної динаміки у його стані після психосоціальних, фармакологічних і поведінкових втручань, до вузьких фахівців (психіатра, психолога, психотерапевта, психофізіолога, нарколога та/або невролога) та взаємодія з ними.
9. Скерування пацієнта за наявності показань до інших закладів охорони здоров'я для надання їм спеціалізованої меддопомоги та інших медпослуг.

10. Надання своєчасної невідкладної меддопомоги пацієнту за станів, що виникли під час надання медичних послуг і загрожують життю.

11. Психологічна підтримка членів родини, законних представників та/або осіб, які здійснюють догляд пацієнта, а також інформування їх про проблеми з психічним здоров'ям у нього та вплив близького оточення на його одужання.

12. Навчання пацієнта техніки самопомоги. Також передбачено можливість надання медичної допомоги за допомогою телемедичних засобів (телеконсультування / телевідеоконсультування у режимі реального або відкладеного часу). Після такого обстеження та/або консультування обов'язково має бути створено запис про медогляд, надання консультації або лікування в електронній системі охорони здоров'я.

Зазначимо, що всі ці та інші послуги в межах пакета є абсолютно безоплатними для пацієнта, їхню вартість сплачує медичним закладам НСЗУ за Програмою медичних гарантій.

Перевірити, чи є ваш медзаклад серед тих, що надають першу психологічну допомогу, можна на інтерактивній мапі або запитавши про це в операторів гарячої лінії НСЗУ за номером 16-77.

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

Фармакологічне лікування мігрені

Мігрень – найпоширеніша тяжка форма первинного головного болю (ГБ), на яку страждає майже що сьома людина у світі (Steiner et al., 2013). Водночас мігрень часто лишається недиагностованою або хибно діагностованою (наприклад, як синусит) і недостатньо лікованою, як на первинній, так і на вторинній ланці (Schreiber et al., 2004). Останнім часом у діагностуванні й лікуванні мігрені спостерігається значний прогрес, а саме нові підходи до її лікування та профілактики. Пропонуємо до вашої уваги огляд клінічної настанови, розробленої Шотландською міжуніверситетською мережею з розробки клінічних настанов (SIGN, 2018) й оновленої в березні 2023 року. Основну увагу автори приділили медикаментозній терапії дорослих пацієнтів із нападами мігрені та профілактичному лікуванню осіб з епізодичною, хронічною та пов'язаною з надмірним застосуванням ліків мігренью. Дані досліджень щодо дітей із мігренью до настанови не увійшли, проте запропоновано рекомендації, які можуть бути розглянуті для лікування підлітків із мігренью.

Класифікація головного болю

За Міжнародною класифікацією ГБ (2013) (МКГБ-3), мігрень поділяють на таку з/ без аури, епізодичну / хронічну (IHS, 2013). Епізодична мігрень виникає впродовж <15 днів на місяць та може бути додатково поділена на таку з низькою (1-9 днів на місяць) та високою частотою (10-14 днів на місяць).

Хронічна мігрень розвивається протягом ≥ 15 днів на місяць. У перших двох версіях МКГБ це трактувалося як наявність ≥ 15 нападів мігрені на місяць, але таке визначення не описує більшості клінічних випадків у пацієнтів із хронічним ГБ за епізодичної мігрені. Переважно пацієнти з хронічною мігренью мають фоновий ГБ, на який накладаються напади мігрені. Зокрема, 2007 року було прийнято консенсусну заяву з новим визначенням хронічної мігрені, яким послуговувалися в усіх подальших дослідженнях хронічної мігрені (Headache Classification Committee, Olesen et al., 2006).

Тепер хронічна мігрень визначають за наявністю ГБ впродовж ≥ 15 днів на місяць у поєднанні з нападами мігрені ≥ 8 днів на місяць протягом ≥ 3 місяців. Це визначення додатково уточнено в МКГБ-3: напади мігрені можуть бути із/без аури, а також додано напади, які, на думку пацієнта, є мігренью і за яких є відповідь на невідкладне її лікування. ГБ, пов'язаний із надмірним прийманням лікарських засобів, (ГБЛЗ) визначається як ГБ впродовж ≥ 15 днів на місяць, що розвинувся на тлі частого застосування знеболювальних препаратів щонайменше протягом 3 місяців. Здебільшого у пацієнтів ГБЛЗ є ускладненням мігрені (IHS, 2013).

Лікування мігрені поділяють на невідкладне (за гострого нападу) та профілактичне. Невідкладне лікування мігрені слід розпочинати якомога раніше у фазі ГБ для переривання нападу. Зокрема, застосовують одноразове приймання препарату з можливим повторенням за дві години (того самого або іншого) за недостатнього ефекту.

Профілактичне лікування здійснюють безперервно для зниження частоти і тяжкості нападів мігрені. Часто на практиці потрібно поєднувати невідкладне та профілактичне лікування. Обираючи терапію, необхідно брати до уваги тяжкість і частоту нападів, інші наявні симптоми, побажання пацієнта, історію його лікування та супутню патологію. Алгоритм фармакологічного ведення пацієнтів із мігренью наведено на рисунку.

Деякі рекомендації можуть стосуватися призначень лікарських засобів поза затвердженими показаннями («off-label»), зокрема в іншій дозі чи для іншої групи пацієнтів. Потреба в таких призначеннях виникає, коли клінічна ціль не може бути задоволена завдяки застосуванню відповідних ліцензованих лікарських засобів.

У разі призначенні препаратів «off-label» рекомендовано:

- упевнитися, що немає препарату з відповідними показаннями в реєстраційному посвідченні, який задовольнив потребу пацієнта;
- переконатися, що є достатньо доказів або досвіду застосування препарату, які підтверджують його безпеку та ефективність;
- взяти на себе відповідальність за призначення препарату та нагляд за станом пацієнта;
- робити записи про всі призначені препарати і причини застосування ліків «off-label» (GMC, 2017).

Менеджмент мігрені

Лікування нападу мігрені

Рекомендації:

- *Ацетилсаліцилову кислоту (АСК) (900 мг) розгляньте як препарат першої лінії у пацієнтів із гострим нападом мігрені.*
- *Ібупрофен (400 мг) розгляньте як препарат першої лінії у пацієнтів із гострим нападом мігрені. У разі недостатнього ефекту збільшіть дозу до 600 мг.*
- *Триптани розгляньте як препарат першої лінії у пацієнтів із гострим нападом мігрені. Перший вибір – суматриптан (50-100 мг), у разі неефективності суматриптану призначте інші триптани.*
- *Комбінацію суматриптану (50-85 мг) і напроксену (500 мг) розгляньте для лікування пацієнтів із гострим нападом мігрені.*

Профілактика мігрені

Рекомендації:

- *Пропранолол (80-160 мг/день) розгляньте як профілактичне лікування першої лінії пацієнтам з епізодичною або хронічною мігренью.*
- *Топірамат (50-100 мг/день) розгляньте як профілактичне лікування пацієнтам з епізодичною або хронічною мігренью.*
- *Амітриптилін (25-150 мг на ніч) розгляньте як засіб профілактичного лікування у пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренью.*
- *Кандесартан (16 мг/день) можливо розглянути як засіб профілактичного лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренью.*
- *Ботулінічний токсин А розгляньте як профілактичне лікування у разі хронічної мігрені, якщо вирішено питання надмірного приймання ліків і пацієнт отримував належне лікування трьома або більше пероральними препаратами для профілактики мігрені.*
- *Еренумаб, фреманезумаб, галканезумаб і ептінезумаб розгляньте для профілактичного лікування пацієнтів із хронічною мігренью, якщо вирішено питання надмірного застосування ліків і пацієнт не мав користі внаслідок приймання трьох або більше пероральних препаратів для профілактики мігрені за належної тривалості та дозувань.*
- *Фреманезумаб, галканезумаб і ептінезумаб можливо розглянути як засоби профілактичного лікування для пацієнтів з епізодичною мігренью, якщо вирішено питання надмірного використання ліків і немає користі внаслідок застосування курсів трьома або більше пероральними препаратами для профілактики мігрені за належної тривалості та дозувань.*

На початку профілактичного лікування слід застосовувати низьку дозу препарату, поступово збільшуючи її до досягнення мінімальної ефективної дози, яка може відрізнитися у різних пацієнтів. Потребу в постійній профілактиці слід оцінити через 6-12 місяців.

Головний біль, пов'язаний із надмірним застосуванням лікарських засобів

Рекомендації

- *У пацієнтів, що надмірно приймають лікарські засоби для невідкладного лікування мігрені, передусім слід вирішити питання щодо надмірного застосування препаратів.*
- *Призначаючи препарати для невідкладного лікування мігрені, попередьте пацієнта про ризик розвитку ГБЛЗ.*
- *Розгляньте ефективний підхід лікування, який оснований на клінічному досвіді групи розробників настанови.*

Лікування пацієнтів із гострим нападом мігрені

Невідкладне лікування призначають або для припинення нападу мігрені, або для значного зменшення тяжкості ГБ та інших симптомів. Щойно пацієнт усвідомить, що у нього розвивається мігренозний напад, застосовують невідкладне лікування. Якщо напад супроводжується ауру, рекомендовано приймати триптани на початку ГБ, а не аури (якщо вони виникають не одночасно) (BASH, 2017). Лікування триптаном відбувається одноразово з можливим повторенням через дві години (тим самим або іншим препаратом) у разі недостатньої відповіді. Відповіддю на лікування вважають зникнення болю впродовж двох годин та його відсутність впродовж 24 годин. Дані щодо кількості осіб, яких необхідно пролікувати (number needed to treat – NNT) для втамування ГБ протягом двох годин, наведено в таблиці.

Лікування може бути покерованим або стратифікованим (BASH, 2017). Покорова терапія передбачає спочатку застосування АСК або ібупрофену, а в разі їхньої неефективності під час трьох епізодів ГБ – перехід на триптани. Стратифіковане лікування полягає у застосуванні, наприклад, високої дози АСК за помірного ГБ і триптану – за тяжкого ГБ. Вибір стратегії лікування має відбуватися, зважаючи на побажання пацієнта (BASH, 2017).

Пацієнти по-різному відповідають на триптани, тому для вибору ефективного підходу варто спробувати різні препарати. Невідкладне лікування може бути дієвим не за кожного нападу мігрені. За таких клінічних випадків слід запропонувати альтернативний варіант, наприклад підшкірну ін'єкцію суматриптану. Із кожним пацієнтом, якому

призначають препарати для невідкладного лікування нападу мігрені, слід обговорити ризик розвитку ГБЛЗ.

Як зазначають автори настанови, усі ородисперсні триптани всмоктуються в шлунку, тому для пацієнтів, у яких на початку мігренозного нападу спостерігається блювання, слід розглянути застосування форм триптанів для інтраназального або підшкірного введення (BASH, 2017).

Значна частина дози триптану, введеного інтраназально, все одно всмоктуються в шлунку. Для осіб, у яких напад мігрені супроводжується нудотою і блюванням, необхідно розглянути застосування протиблювотних препаратів. У пацієнтів із нападом від помірного до тяжкого може бути доцільним приймання комбінації триптану з АСК або нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП), а також застосування триптанів для інтраназального або підшкірного введення (BASH, 2017).

АСК

За даними Кокранівського огляду (13 досліджень за участю 4222 учасників), АСК у дозах 900 і 1000 мг є ефективною для усунення болю впродовж двох годин порівняно з плацебо (NNT=8,1). Для стійкого позбавлення від болю на 24 год NNT для АСК у дозі 1000 мг становить 6,6 (Kirithi et al., 2013).

Монотерапія АСК має ефективність, подібну до дії суматриптану в дозі 50 мг, а в дозі 100 мг він був ефективніший за комбінацію АСК із метоклопрамідом (Kirithi et al., 2013). Такі супутні симптоми як нудота, блювання, фотофобія (NNT=7,7) і фонофобія (NNT=6,6) краще усувалися завдяки АСК порівняно з плацебо. Додавання метоклопраміду надалі зменшувало нудоту (NNT=2,6) і блювання (Kirithi et al., 2013).

АСК – потенційний подразник шлунково-кишкового тракту і може спричинити шлунково-кишкову кровотечу, проте побічні ефекти за короткотривалого застосування є м'якими і тимчасовими (Kirithi et al., 2013). Не слід застосовувати АСК у пацієнтів віком до 16 років через ризик розвитку синдрому Рея (BNF, 2017).

Також необхідно уникати застосування АСК у високих дозах під час вагітності (Briggs et al., 2017). Крім того, АСК протипоказано застосовувати пацієнтам у третьому триместрі вагітності (BNF, 2017).

Рекомендація

- *АСК (900 мг) розгляньте як препарат першої лінії у пацієнтів із гострим нападом мігрені.*
- *АСК у дозах, рекомендованих для лікування мігрені, не є знеболювальним препаратом вибору у вагітних і не слід застосовувати у третьому триместрі вагітності (BNF, 2017).*

НПЗП

Як зазначено у Кокранівському огляді, ефект ібупрофену (200-600 мг) перевершує плацебо щодо усунення болю впродовж двох годин і стійкого позбавлення від нього на 24 год у пацієнтів із нападом мігрені з ГБ від помірного до тяжкого. Для усунення ГБ впродовж 2 годин NNT для ібупрофену становила 9,7 (доза 200 мг) і 7,2 (доза 400 мг) (Rabbie et al., 2013).

Продемонстровано ефективність напроксену для втамування болю впродовж двох годин порівняно з плацебо у пацієнтів із нападом мігрені (NNT=11). На результат не мала впливу зміна дози від 500 до 825 мг (Law et al., 2013).

Диклофенак натрію (50 мг) має відносні переваги порівняно з плацебо, відносний ризик становить 2,0 (95% довірчий інтервал [ДИ] 1,6-2,6), NNT=8,9 для зменшення болю протягом двох годин у пацієнтів із нападом мігрені (Derry et al., 2013).

Напроксен та ібупрофен були ефективними для позбавлення від супутніх симптомів мігрені (нудоти, фото- і фонофобії, функціональної неспроможності) порівняно з плацебо (Rabbie et al., 2013; Law et al., 2013). У цих дослідженнях не повідомлялося про серйозні побічні ефекти (Rabbie et al., 2013; Law et al., 2013; Derry et al., 2013).

За тривалого використання НПЗП можуть спричинити шлунково-кишкові проблеми. Також слід НПЗП застосовувати з обережністю у пацієнтів з астмою, оскільки ці засоби можуть погіршити їхній стан (BNF, 2017).

Під час вагітності ібупрофен є протизапальним засобом першого вибору до 28-го тижня гестації, а після цього терміну слід уникати повторного його приймання (Schaefer et al., 2014). Ібупрофен – єдиний НПЗП, ліцензований для пацієнтів із гострим нападом мігрені.

Рекомендація

- *Ібупрофен (400 мг) розгляньте як препарат першої лінії для пацієнтів із гострим нападом мігрені. За недостатнього ефекту збільшити дозу ібупрофену до 600 мг.*

Продовження на наст. стор. 

Початок на попередній стор.

Парацетамол

У Кокранівському огляді (три дослідження, за участю 717 учасників) зазначено, що відносна користь парацетамолу (1000 мг) становила 1,8 (95% ДІ 1,2-2) порівняно з плацебо, NNT=12, у пацієнтів із гострим нападом мігрені від помірно до тяжкої (Derry et al., 2013). У двох дослідженнях (1140 учасників із гострими нападами мігрені) комбінація парацетамолу (1000 мг) і метоклопраміду (10 мг) мала ефект, подібний до суматриптану (100 мг), для полегшення ГБ упродовж двох годин (про це повідомили 39% осіб, які приймали парацетамол і метоклопрамід, і 42% тих, хто використовував суматриптан) (Derry et al., 2013). Щодо відсутності болю 24 години, парацетамол виявився ефективнішим за плацебо, але не переносив дію ризатриптану. У цьому дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні реакції. Пацієнти краще переносили парацетамол, ніж НПЗП або триптани (Derry et al., 2013). Парацетамол широко застосовують у жінок впродовж усього періоду вагітності, хоча слід уникати систематичного приймання препарату (Briggs et al., 2017; Schaefer et al., 2014).

Рекомендація

• **Парацетамол (1000 мг)** розгляньте для лікування пацієнтів із гострим нападом мігрені, які не можуть отримувати інше невідкладне лікування мігрені.

— Завдяки сприятливому профілю безпеки парацетамол є препаратом першого вибору для короточасного застосування для полегшення помірного чи тяжкого ГБ у всіх триместрах вагітності (Briggs et al., 2017; Schaefer et al., 2014).

Протиблювотні засоби

Метоклопрамід (10 мг, перорально) у комбінації з АСК (900 мг) був ефективний, подібно до суматриптану (100 мг) для полегшення ГБ упродовж двох годин (Kirthi et al., 2013). Ці результати отримано для комбінації парацетамолу (1000 мг) і метаклопраміду (10 мг) порівняно із суматриптаном (Derry et al., 2013). Однак АСК і метоклопрамід ефективніше усували супутні симптоми (NNT=2,6), особливо – блювання (NNT=2,1) (Kirthi et al., 2013).

У РКД, у яких порівнювали різні дози метоклопраміду, застосування препарату у всіх дозах поліпшувало відповідь щодо ГБ, який визначали за 11-бальною рейтинговою шкалою оцінювання болю (NRS). Більшість пацієнтів відчула полегшення на >50%, зокрема для метоклопраміду в дозі 10 мг воно становило 4,7 бала, для 20 мг – 4,9 бала, для 40 мг – 5,3 бала за NRS (Friedman et al., 2011). За результатами метааналізу фенотіазиної перевершували плацебо щодо повного усунення ГБ упродовж години після приймання препарату (відношення ризиків (BP) 15,02; 95% ДІ 7,57-29,82). Порівняно з метоклопрамідом значної різниці щодо повного втамування болю не виявлено (Kelly et al., 2009). Як прохлорперазин (10 мг), так і метоклопрамід (20 мг), які застосовували разом із дифенгідраміном і вводили внутрішньовенно, виявилися ефективними для полегшення болю протягом години у пацієнтів із гострою мігреною, що встановлено за шкалою NRS. Через дві години після лікування прохлорперазином оцінка ГБ становила 6,4 бала за NRS (на вихідному рівні – 8,4 бала), а для метоклопраміду – 5,9 бала за NRS (на вихідному рівні – 8,8 бала). Загальна різниця становила 0,6 бала (95% ДІ від -0,6 до 1,8), із NNT=17 для усунення ГБ за дві години (Friedman et al., 2008). Побічні ефекти здебільшого були незначними (Kirthi et al., 2013). За даними досліджень метоклопраміду і прохлорперазину, у 5-9% учасників виникала акатизія, а також сонливість і запаморочення. Зі збільшенням дози метоклопраміду спостерігалось більше випадків вибуття пацієнтів із дослідження (Friedman et al., 2008, 2011).

Рекомендації:

• **Метоклопрамід (10 мг) або прохлорперазин (10 мг)** розгляньте для лікування ГБ у пацієнтів із гострим нападом мігрені, які можна застосовувати як перорально, так і парентерально, залежно від симптомів та клінічного випадку.

• **Метоклопрамід (10 мг) або прохлорперазин (10 мг)** розгляньте для пацієнтів із симптомами, пов'язаними з мігреною, зокрема з нудотою або блюванням. Препарати можливо застосовувати як перорально, так і парентерально, залежно від симптомів та клінічного випадку.

— Метоклопрамід не застосовуйте регулярно через ризик розвитку екстрапірамідних побічних ефектів.

Триптани

У пацієнтів із гострим нападом мігрені триптани перевершують плацебо щодо полегшення болю, знеболення впродовж двох годин і відсутності болю 24 години (Bird et al., 2014; Cameron et al., 2015; Derry et al., 2014; Hu et al., 2013; Pringsheim et al., 2008).

За даними аналізу Кокранівських оглядів, суматриптан – ефективний засіб лікування за мігренозних епізодів (Derry et al., 2014). Підшкірне введення є найефективнішим щодо полегшення болю від помірного до тяжкого впродовж 2 год, із NNT=2,5 для дози суматриптану 4 мг і NNT=2,3 для дози

Фармакологічне ведення пацієнтів із мігреною**Діагностика**

- Розгляньте діагноз «мігрень» у всіх пацієнтів, які страждають на епізодичний сильний головний біль
- Пацієнти з епізодичним сильним головним болем, що виникає на тлі щоденного або майже щоденного головного болю, ймовірно, мають хронічну мігрень
- Завжди питайте про препарати, які пацієнт застосовує для невідкладного лікування головного болю. Якщо потреба в них виникає частіше, ніж 2 дні на тиждень, це може свідчити про головний біль, пов'язаний із надмірним застосуванням ліків. За таких випадків корисним може бути ведення щоденника головного болю

Невідкладне лікування

Уникайте опіоїдів та обмежте застосування препаратів для невідкладного лікування – два дні на тиждень:

- Прості анагетика: АСК (900 мг) або ібупрофен (400-600 мг)
- Триптани:
 - суматриптан (50-100 мг) як засіб першого вибору;
 - усі пероральні триптани всмоктуються в ШКТ, тому можуть не подіяти в разі блювання;
 - триптани ефективні лише на початку головного болю;
 - загалом триптани ефективні за двох із трьох нападів мігрені

Блювання постійне або на ранній стадії мігрені?

- Додайте антиміметик метоклопрамід (10 мг) або прохлорперазин (10 мг)
- Розгляньте застосування золмітриптану інтраназально або суматриптану підшкірно

Відповіді немає?

- Спробуйте інші триптани
- Призначте комбінацію триптанів і НПЗП

Скерування до неврологічної клініки або клініки головного болю

Такі дії розгляньте, якщо три або більше курсів терапії були невдалими.
Варіанти лікування передбачають флунаразин, ботулінічний токсин А або антитіла проти CGRP

Рекомендації щодо зміни способу життя

Для пацієнтів із мігреною дуже важливим є дотримання розпорядку дня:

- Регулярне харчування, адекватне вживання рідини, сон і фізичні навантаження
- Уникнення специфічних тригерів нападу мігрені, якщо такі відомі
- Можливі активності, що охоплюють релаксацію (як-от як йога, медитація)

Профілактичне лікування

- Розгляньте, чи мігрень є тяжкою та такою, що знижує якість життя, наприклад, напади є частими (понад один раз на тиждень) або тяжкими й довгими
- Вибір препарату залежить від супутньої патології пацієнта, інших проблем зі здоров'ям, лікарських взаємодій і вподобань пацієнта
- Не призначайте антиконвульсанти жінкам, які можуть завагітніти
- Почніть профілактичне лікування з низьких доз та поступово збільшуйте їх відповідно до ефективності й переносності
- Хорошою відповіддю є зменшення тяжкості та частоти нападів на 50%
- Невдалими лікуванням вважається брак відповіді на максимальну дозу, що переноситься, упродовж 3 міс.

Лікування

- Пропранолол: цільова доза 80 мг двічі на добу
- Топірамат: цільова доза 50 мг двічі на добу (якщо немає відповіді на пропранолол) (жінки, які можуть завагітніти, потребують високоєфективної контрацепції)
- Амітриптилін / інший ТЦА: цільова доза 30-50 мг на ніч
- Кандесартан: цільова доза 16 мг/добу (не призначайте пацієнтам під час вагітності чи які годують грудьми)

Скасання

Якщо пацієнт добре відповідає на профілактичне лікування, розгляньте поступове скасування препарату через 6-12 міс.

Інші підходи

- Вальпроат натрію: цільова доза 600 мг двічі на добу (для осіб віком >55 років)
- Пізотифен: цільова доза 3-4,5 мг (докази обмежені, але має широке застосування)

Рис. Алгоритм фармакологічного ведення пацієнтів із мігреною

Адаптовано за Pharmacological management of migraine. SIGN155. A national clinical guideline. First published February 2018. Revised March 2023.

6 мг. Ефективність суттєво підвищується, якщо лікування відбувається на ранній стадії, поки ГБ має слабкий характер. За перорального застосування суматриптану (50 мг) NNT для полегшення ГБ упродовж двох годин становила 6,1 для болю від помірного до тяжкого і 4,4 – для слабого. Для застосування суматриптану (100 мг) NNT для втамування болю впродовж двох годин становила 4,7 – від помірного до тяжкого і 2,4 – слабого. Суматриптан для інтраназального введення також є ефективним для полегшення болю впродовж двох годин (NNT=3,1) (Derry et al., 2014).

У дослідженнях, у яких порівнювали ефект суматриптану з іншими триптанами, для золмітриптану та альмотриптану продемонстровано схожу користь (Derry et al., 2014). Зокрема, ризатриптан (10 мг) перевершував суматриптан в усіх дозах за ефективністю усунення болю впродовж двох годин. Ризатриптан (5 мг) мав подібну дію до суматриптану (50 мг).

Елетриптан (40 і 80 мг) перевершував суматриптан в обох дозах за показником відсутності болю через дві години і був пов'язаний зі зниженням потреби в препаратах невідкладної терапії (Derry et al., 2014). Щодо усунення болю впродовж двох годин суматриптан (100 мг) перевершував комбінацію АСК (900 мг) і метоклопраміду (10 мг) або парацетамолу (1000 мг) і метоклопраміду (10 мг). Крім того, щодо втамування болю впродовж двох годин суматриптан перевершував АСК (1000 мг) у формі розчинних таблеток (Derry et al., 2014).

У пацієток із мігреною, пов'язаною з менструацією (МПМ), суматриптан мав терапевтичний ефект: 25% позбулися болю за дві години після приймання суматриптану в дозі 50 мг і 34% – у дозі 100 мг порівняно з плацебо (Pringsheim et al., 2008). Застосування ризатриптану, фроватриптану і золмітриптану є ефективними для невідкладного лікування пацієток із МПМ (Hu et al., 2013; Pringsheim et al., 2008).

Побічні ефекти, описані в зазначених вище клінічних дослідженнях, за тяжкістю були від слабких до помірних. Серйозні небажані явища виникали вкрай рідко (Derry et al., 2014; Bird et al., 2014). Зокрема, пацієнтам, які отримують ризатриптан і пропранолол, ризатриптан слід призначати у дозі до 5 мг через ризик взаємодії, при цьому останній необхідно приймати з інтервалом <2 годин після приймання пропранололу (BNF, 2017).

У дослідженні серцево-судинних (СС) наслідків застосування триптанів BP становив 0,86 (95% ДІ 0,52-1,43) для серйозних СС подій (Roberto et al., 2015). Триптани

протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) та за симптомів СС і цереброваскулярних захворювань (BNF, 2017). Дослідження застосування триптанів переважно сфокусовані на популяції віком 18-65 років, тому бракує інформації щодо застосування триптанів в осіб >65 років. Вік не є протипоказанням до застосування триптанів, але перед їх призначенням пацієнтам віком >65 років слід брати до уваги чинники судинного ризику (BNF, 2017).

Після кількох повідомлень про випадки серотонінового синдрому в пацієнтів, які приймали триптани та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) опублікувало відповідні попередження. Втім, Американське товариство головного болю (АHS) заявило, що клінічних даних у звіті FDA недостатньо, щоб визначити, чи є підвищений ризик розвитку серотонінового синдрому в пацієнтів, які приймають триптани та СІЗЗС одночасно, порівняно з тими, хто приймали тільки СІЗЗС. Зважаючи на частоту такого одночасного призначення, будь-який ризик є дуже малим. Тож доцільно призначати триптани пацієнтам, які приймають СІЗЗС (Evans et al., 2010).

Дані реєстрів надають усе більше певності щодо застосування триптанів під час вагітності. Так, за метааналізом даних щодо застосування триптанів, наприклад суматриптану, пацієнтками на всіх стадіях вагітності порівняно з жінками з мігреною, які їх не приймали під час виношування, приймання зазначених препаратів не було пов'язане з підвищеним ризиком серйозних вроджених вад розвитку плода або недоношеності (Marchenko et al., 2015).

Це підтвердило додаткове когортне дослідження. Зокрема, у метааналізі зазначено, що ризик спонтанних абортів у вагітних, які приймали триптани, був вищим (BP 1,41; 95% ДІ 1,11-1,80), але таке оцінювання здійснювали не у всіх дослідженнях і воно базувалося на невеликій кількості пацієток. Результати ще одного масштабного когортного дослідження (432 жінки) підтвердили відсутність підвищеного ризику спонтанних абортів у разі застосування вагітними триптанів (Spielmann et al., 2017).

Відповідно до даних когортного дослідження, у якому жінки заповнювали валідовані опитувальники з питаннями про свою дитину у віці 18 і 36 місяців, пренатальне застосування триптану (переважно в першому триместрі) може бути

пов'язане з екстерналізованими проблемами поведінки (підвищення ризику в 1,36 раза) (Wood et al., 2016).

Отримані дані можуть бути неоднозначними, тож їх слід обережно інтерпретувати. З огляду на ефективність, профіль безпеки та вартість суматриптан є препаратом вибору. Для пацієнтів із блюванням на початку мігрені триптан для інтраназального або підшкірного введення може бути дієвим. Також ефективними є золмітриптан (5 мг) для інтраназального застосування і суматриптан (6 мг) для підшкірного введення. Якщо лікування парацетамолом (у всіх триместрах) або ібупрофеном (лише в першому та другому триместрах) не дає результатів, можна розглянути можливість використання триптанів, зокрема суматриптану, на всіх стадіях вагітності. Жоден із триптанів не класифіковано як нетератогенний.

Рекомендації:

- Триптани розгляньте як засіб лікування першої лінії пацієнтів із нападом мігрені. Препаратом першого вибору є суматриптан (50-100 мг), але в разі його неефективності запропонуйте інші засоби.
- Для пацієнтів із тяжким нападом мігрені або блюванням на ранній стадії нападу розгляньте призначення золмітриптану для інтраназального застосування або суматриптану для підшкірного введення.
- Триптани розгляньте для лікування пацієнтів із гострою мігренню, пов'язаною з менструацією.
- Суматриптан можливо розглянути для лікування гострого нападу мігрені у вагітних жінок на всіх стадіях вагітності. Перед початком лікування обговоріть ризики, пов'язані із застосуванням препарату.

Комбінована терапія

Комбінація суматриптану (50-85 мг) і напроксену (500 мг) є кращою, ніж плацебо або монотерапія препаратами порівняння у пацієнтів із нападом мігрені (Law et al., 2016). Зокрема, 50% осіб із легким боєм не відчували його через дві години після комбінованої терапії проти 18% у групі плацебо (NNT=3,1; 95% ДІ 2,9-3,5). Якщо біль був від помірного до сильного, NNT становив 4,9 (95% ДІ 4,3-5,7) порівняно з плацебо (Law et al., 2016). Супутні симптоми нудоти, світлобоязні, фонофобії та функціональної недездатності також вдавалося краще контролювати за комбінованої терапії проти плацебо або монотерапії (Law et al., 2016).

Відносна користь комбінованої терапії порівняно із суматриптаном становила 1,4; NNT=10. Проте порівняно з одним лише напроксеном ефективність комбінованої терапії була кращою, із відносною користю 2,0; NNT=6,1. Небажані ефекти траплялися частіше за комбінованої терапії, ніж у разі приймання плацебо або тільки напроксену, але мали легкий характер (Law et al., 2016).

Рекомендація

- Комбіновану терапію із застосуванням суматриптану (50-85 мг) та напроксену (500 мг) розгляньте для лікування пацієнтів із нападом мігрені.

Стероїди

За даними двох метааналізів, користь використання стероїдів (преднізолону або дексаметазону) додатково до інших засобів невідкладної терапії була незначною для зменшення ГБ від помірного до важкого характеру на 24-72 год (NNT=10) (Huang et al., 2013; Singh et al., 2008). Дослідження, які увійшли до метааналізу, були немасштабними і в деяких із них не виявлено статистично значущої різниці порівняно з плацебо. Крім того, у них використовували різні засоби додаткової терапії нападу мігрені. Об'єднані дані шести досліджень, у яких повідомлялося про вторинний результат – повне зникнення мігрені, не підтвердили значної переваги застосування стероїдів проти плацебо (Singh et al., 2008). Побічні ефекти були незначними й тимчасовими (Huang et al., 2013; Singh et al., 2008). В усіх дослідженнях, крім одного, стероїди вводили внутрішньовенно пацієнтам, які перебували у відділенні невідкладної допомоги. Стероїди для внутрішньовенного застосування не є прийнятним варіантом у рутинній практиці.

Фармакологічна профілактика мігрені

Більшість наявних доказів ґрунтується на даних досліджень популяції пацієнтів з епізодичною мігренню, а не хронічною. Тож у рекомендаціях припущено, що хронічна та епізодична мігрень належать до одного спектра захворювань, і пацієнти з хронічною мігренню можуть отримати користь внаслідок терапії, яка була ефективною для профілактики епізодичної мігрені.

Мігрень може чинити значний вплив на якість життя та повсякденні функції людини. Незначне зменшення частоти або тяжкості ГБ за мігрені може мати значну користь для пацієнта. Успішним результатом досліджень вважається зменшення тяжкості та/або частоти ГБ на 30-50%. Рішення про те, коли починати профілактику мігрені, слід приймати, визначивши вплив мігрені на конкретного пацієнта, а не просто орієнтуючись на абсолютну кількість нападів на місяць. Наприклад, кілька тяжких нападів мігрені на місяць, що призводять до втрати працездатності, можуть потребувати профілактичного лікування, тоді як частіші, але легші напади, які

Препарат	NNT
Прості анальгетики	
АСК 900 мг або 1000 мг (Kirthi et al., 2013)	8,1
Диклофенак натрію 50 мг (Derry et al., 2013)	8,9
Ібупрофен 400 мг (Rabbie et al., 2013)	7,2
Ібупрофен 200 мг (Rabbie et al., 2013)	9,7
Напроксен 500 мг або 825 мг (Law et al., 2013)	11
Парацетамол 1000 мг (Derry et al., 2013)	12
Триптани для перорального застосування	
Суматриптан 50 мг (Derry et al., 2014)	6,1
Суматриптан 100 мг (Derry et al., 2014)	4,7
Золмітриптан 5 мг (Bird et al., 2014)	4,8
Золмітриптан 2,5 мг (Bird et al., 2014)	5,0
Триптани для інтраназального застосування	
Суматриптан 20 мг (Derry et al., 2014)	4,7
Золмітриптан 5 мг (Bird et al., 2014)	3,0
Триптани для підшкірного застосування	
Суматриптан 6 мг (Derry et al., 2014)	2,3
Комбінована терапія	
Суматриптан 50-85 мг і напроксен 500 мг (Law et al., 2016)	4,9

Примітки: NNT – кількість осіб, яких необхідно пролікувати для позбавлення від ГБ упродовж двох годин; наведено дані щодо NNT для позбавлення від помірного / важкого болю впродовж двох годин порівняно з плацебо; перелік препаратів є неповним.

Адаптовано за Pharmacological management of migraine. SIGN155. A national clinical guideline. First published February 2018. Revised March 2023.

не мають вагомого впливу на повсякденні функції, можуть не потребувати його. Надмірне вживання ліків під час нападу може обмежити ефективність профілактичного лікування (Zeeberg et al., 2006). Профілактичне лікування має тривати щонайменше три місяці в максимальній переносимій дозі, перш ніж буде вирішено, чи є воно ефективним. У багатьох пацієнтів профілактичні препарати можна успішно скасувати, а потребу у подальшій профілактиці розглянути через 6-12 міс. (Diener et al., 2007).

Рішення щодо того, який препарат слід спробувати в першу чергу, залежить від доказів його ефективності, супутніх захворювань, інших чинників ризику, лікарських взаємодій та вподобань пацієнта. Важливо забезпечити адекватну контрацепцію під час профілактичної терапії, оскільки деякі препарати пов'язані з тератогенним ризиком, а інші потенційно можуть завдати шкоди ненародженим дітям. Оскільки мігрень без аури часто полегшується під час вагітності, жінкам слід намагатися припинити профілактичне лікування до настання вагітності. Мігрень з аурою зазвичай триває без змін (MacGregor, 2007). Перед початком лікування слід обговорити потенційні шкідливі ефекти терапії із жінками, які є вагітними або можуть завагітніти. Не виявлено доказів, які уможливили б надання рекомендації щодо профілактичного лікування мігрені у жінок під час вагітності.

β-Адреноблокатори

У систематичному огляді виявлено велику кількість досліджень застосування β-адреноблокаторів для профілактики мігрені, проведених переважно в 1980-х роках. Окремі з них оцінено як низькоякісні та короткотривалі (<3 міс.) (Shamliyan et al., 2013). Пропранолол (80-160 мг) знижував частоту епізодичної мігрені на ≥50% порівняно з плацебо (NNT=4; 95% ДІ 3-7) (Shamliyan et al., 2013). Метопролол (200 мг/добу, форма пролонгованої дії) зменшував тяжкість мігрені, але не мав суттєвих переваг щодо зменшення частоти мігрені або використання анальгетиків для невідкладного лікування нападів (Shamliyan et al., 2013).

Атенолол (50-200 мг/добу) зменшував частоту епізодичної мігрені та застосування засобів для невідкладного лікування нападів (Shamliyan et al., 2013). Прямі порівняльні дослідження ефективності пропранололу з іншими препаратами, що використовують для профілактики мігрені у пацієнтів з епізодичною та хронічною мігренню, були низької якості. Через ці обмеження ймовірність зниження частоти ГБ на 50% не відрізнялася для пропранололу і топірамаму. Ефективність пропранололу була кращою, ніж ніфедипіну, але не виявлено чітких доказів, що він дієвіший за інші β-адреноблокатори, як-от метопролол і тимолол. Аналогічно не виявлено різниці порівняно з амітриптиліном чи нортриптиліном. Ефективність застосування комбінованого трициклічного антидепресанту і пропранололу не була кращою, ніж монотерапії пропранололом (Shamliyan et al., 2013).

Застосування пропранололу супроводжувалося побічними ефектами частіше, ніж плацебо. Серед специфічних небажаних явищ, що призводили до припинення лікування, нудота (43 на 1000 пролікованих) і діарея (89 на 1000 пролікованих) (Shamliyan et al., 2013). Зокрема, β-адреноблокатори слід обережно застосовувати у пацієнтів з астмою в анамнезі (BNF, 2017). Пацієнтам, які застосовують ризатриптан і пропранолол, слід призначити ризатриптан у дозі до 5 мг, оскільки пропранолол підвищує концентрацію ризатриптану в плазмі. Ризатриптан не слід приймати протягом двох годин після приймання пропранололу (BNF, 2017).

Рекомендація

- Пропранолол (80-160 мг/добу) розгляньте як засіб першої лінії для профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

Топірамаму

У трьох систематичних оглядах повідомлялося про дію топірамаму порівняно з плацебо у пацієнтів з епізодичною та хронічною мігренню (Shamliyan et al., 2013; Guo et al., 2012; Linde et al., 2013). За даними об'єднаного аналізу дев'яти РКД (1700 пацієнтів; тривалість лікування 4-52 тижні), у яких порівнювали ефективність топірамаму та плацебо, вдвічі більше пацієнтів повідомляли про зниження частоти ГБ на ≥50% (BP 2,02, 95% ДІ 1,57-2,60; NNT=4, 95% ДІ 3-6), зменшення кількості нападів ГБ за 28 днів на один, а також поліпшення якості життя внаслідок застосування топірамаму (Linde et al., 2013). Низькоякісні докази в пацієнтів із хронічною мігренню свідчать, що топірамаму зменшує кількість днів із мігренню на місяць, частоту асоційованих симптомів та є ефективнішим для зменшення щомісячних нападів мігрені на 25% порівняно з плацебо (Shamliyan et al., 2013).

Топірамаму (50-200 мг/добу) ефективний для зменшення частоти щомісячних нападів мігрені та кількості днів мігрені на ≥50% (абсолютне зменшення кількості днів із мігренню на місяць – на 5 днів для топірамаму в дозі 100 мг/добу) (Shamliyan et al., 2013). Метааналіз даних трьох досліджень, у яких використовувалися різні дози топірамаму, продемонстрував, що 200 мг/добу не є ефективнішою за 100 мг/добу (Linde et al., 2013). Зокрема, повідомлялося про покращення показників якості життя, загального стану здоров'я, самооцінки життєздатності та зменшення вживання препаратів для невідкладного лікування мігрені (Shamliyan et al., 2013).

У семи дослідженнях ефективності топірамаму та препарату порівняння (амітриптилін, флунаризин, пропранолол, вальпроат натрію та реланіум) топірамаму виявився не кращим за будь-який препарат порівняння, за винятком невеликої, але значущої переваги над вальпроатом натрію. Однак ці дослідження були недостатньо якісними, і для підтвердження цих висновків потрібні додаткові докази (Linde et al., 2013). Лікування топірамамом (100 мг/добу) було пов'язане з вищою частотою виникнення побічних ефектів, ніж приймання плацебо, проте вони були легкими або помірними (Guo et al., 2012; Linde et al., 2013). Серед небажаних явищ – нудота, парестезія, анорексія та втрата ваги (Guo et al., 2012; Linde et al., 2013; Donegan et al., 2015). Поширеними є когнітивні побічні ефекти, які різняться за ступенем тяжкості, мають тенденцію залежати від дози і часто визначають переносимість препарату (Shank and Maguano, 2008). Оскільки пригнічення настрою також належить до поширених небажаних реакцій, топірамаму слід обережно застосовувати пацієнтам із депресією (BNF, 2017). Використання топірамаму під час першого триместру вагітності пов'язане з підвищеним ризиком аномального розвитку розщелини піднебіння у немовлят (BP 6,2; 95% ДІ 3,13-12,51) (Alsaad et al., 2015).

Діти, які зазнали впливу топірамаму внутрішньоутробно, мають високий ризик серйозних порушень розвитку (BP 3,53; 95% ДІ 1,42-8,74 для порушень інтелектуального розвитку та BP 2,73; 95% ДІ 1,34-5,57 для розладів спектра аутизму) (Bjork et al., 2022). Топірамаму не слід застосовувати жінкам, які годують грудьми, оскільки він може проникати у грудне молоко (BNF, 2017). Пацієнтки, які приймають топірамаму і можуть завагітніти, мають використовувати високоефективні засоби контрацепції.

Рекомендації:

- Топірамаму (50-100 мг/добу) розгляньте як засіб для профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.
- Перед початком лікування жінок слід поінформувати про:
 - ризики, пов'язані з прийманням препарату під час вагітності;
 - потенційно шкідливий вплив топірамаму, який може виникнути до того, як жінка дізнається про свою вагітність;
 - необхідність використання високоефективних засобів контрацепції;
 - додаткову консультацію щодо профілактики мігрені в разі вагітності або планування вагітності.

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ Н
Лікарський засіб

**Комплексне лікування захворювань
нервової системи функціонального
та органічного походження**

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

Сумісний з іншими лікарськими засобами

Не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами



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

Церебрум композитум Н, розчин для ін'єкцій, РПІ, UA/7791/01/01 від 20.02.2018. Склад. Діючі речовини: Acidum phosphoricum D10 – 22 мг, Aconitum napellus D6 – 22 мг, Arsenicum album D10 – 22 мг, Arnica montana D10 – 22 мг, Aspidium adnigrum D10 – 22 мг, Belladonna D10 – 22 мг, Borago officinalis D10 – 22 мг, Cerebrum suis D8 – 22 мг, Cinchona rubrescens D4 – 22 мг, Conium maculatum D4 – 22 мг, Embryo totalis suis D10 – 22 мг, Gelserium sempervivens D4 – 22 мг, Hepar suis D10 – 22 мг, Hyoscyamus niger D6 – 22 мг, Kalium bichromicum D8 – 22 мг, Kalium phosphoricum D6 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Manganum phosphoricum D8 – 22 мг, Medorrhinum Nosode D13 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Ruta graveolens D4 – 22 мг, Selenium D10 – 22 мг, Semeecarpus apocardioides D6 – 22 мг, Strychnos ignatii D8 – 22 мг, Sulfur D10 – 22 мг, Thuja occidentalis D6 – 22 мг. Побічні реакції. У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, гарячку, свербіж, зміни в місці введення.

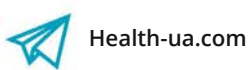
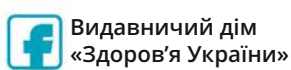
Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хелье ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Маєт затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24.03.2023 р.

ВІСНИК
online

щомісячний дайджест
для лікарів

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

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



З М І С Т

НЕВРОЛОГІЯ

Герпесвірусна інфекція в практиці невролога з позиції доказової медицини 3

Фармакологічне лікування мігрені 5

Ведення пацієнтів після інсульту: основні принципи реабілітації та відновлення 14

Біль у спині: сучасні підходи до лікування 38

ПСИХІАТРІЯ

Клінічна ефективність та профіль безпеки кветіапіну при застосуванні у різних груп пацієнтів психіатричного профілю 10

Стабілізатори настрою першого та другого покоління у психіатричній практиці 20

Нові підходи до діагностування та лікування пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом 32

Алгоритм лікування терапевтично резистентної депресії 36

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Мистецтво ефективного лікування болю в м'язах та суглобах 13

Сучасні можливості в лікуванні полінейропатій, у фокусі нервова кислота 27

Неврологічні захворювання та вітамінодефіцитні стани: чи все нам відомо? 30

Вплив стресу на регуляцію функцій головного мозку та шляхи медикаментозної корекції їх порушень 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
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.мед.н., проф., завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.мед.н., проф., завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., проф., член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрочірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії 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 фтизіатрії 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. Рєомоданова 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 Віталівна

Код ЄДРПОУ 41393830
 Передплатний індекс: 37633

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

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів

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

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

Газету надруковано у типографії ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП» Україна, 03150, місто Київ, вул. Фізкультури, буд. 30-В

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

Підписано до друку: грудень 2023 р.
 Замовлення № 0900124
 Наклад 12 750 прим.

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!

Здоров'я України
 МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

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

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати:

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



Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/ UA 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» (передплатний індекс – 37633) місяців (2024 р.)	
Підпис платника	Дата «.....» 20..... р.		
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр/ UA 253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія» (передплатний індекс – 37633) місяців (2024 р.)	
Підпис платника	Дата «.....» 20..... р.		

Касир

Касир

Клінічна ефективність та профіль безпеки кветіапіну при застосуванні у різних груп пацієнтів психіатричного профілю

За низьких доз кветіапіну діє як снодійне, за середніх – чинить вплив на настрої, а за високих – має антипсихотичний ефект. Кветіапіну схвалено як засіб терапії першої лінії для пацієнтів із біполярною манією та депресією, а також як допоміжний препарат за великого депресивного розладу (ВДР). Пропонуємо до вашої огляд статті D. E. Curry et al. «A Brief Review of Quetiapine» видання The American Journal of Psychiatry Residents' Journal (2022 December; 20-22), присвяченої клінічним аспектам застосування кветіапіну та певним застереженням щодо його призначення.

Антипсихотики є одними з найефективніших препаратів, які застосовують нині в психіатричній практиці для підтримувальної терапії у пацієнтів із шизофренією, манією або гострими проявами психозу. Кветіапіну – антипсихотичний засіб другого покоління, розроблений для лікування шизофренії, отримав схвалення Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) ще 1997 р. Подальші дослідження сприяли схваленню його використання за біполярної манії та депресії, а також для ад'ювантної терапії за ВДР (Curry et al., 2022).

Фармакологічні характеристики

Кветіапіну є похідним дібензотіазепіну, який має дозозалежну клінічну ефективність. Як відомо, у низьких дозах (50 мг/добу) він чинить снодійну та седативну дію, що пояснюється блокадою рецепторів гістаміну I типу. За середніх доз (300 мг/добу) вплив препарату на настрої є вторинною ознакою як дофамінергічної (рецептор D₂), так і серотонінергічної (рецептор 5HT_{2A}) блокади. У вищих дозах (800 мг/добу) клінічні ефекти препарату опосередковуються блокадою серотонінергічних, мускаринових, α-адренергічних

і гістамінергічних рецепторів, що зумовлює його антипсихотичну активність (Stahl, 2021).

Метаболізм кветіапіну здійснюється із залученням системи цитохрому P450, переважно ферментів CYP 3A4 і CYP 2D6, задіяних до трансформації лікарського засобу. Щодо фармакокінетичних характеристик кветіапіну, то період напіввиведення вихідної сполуки становить 7 год, а біодоступність препарату в таблетованій формі за перорального приймання сягає майже 100% біодоступності у формі перорального розчину. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі становить 1-2 год для препарату з негайним вивільненням та 5 год – для форми з пролонгованим вивільненням (DeVane et al., 2001; Nemeroff et al., 2002). Зв'язування з білками плазми становить 83%, а об'єм розподілу – 10±4 л/кг (DeVane et al., 2001). Їжа має мінімальний вплив на абсорбцію кветіапіну (Stahl, 2013).

Як відомо, кветіапіну не чинить впливу на концентрацію літію в сироватці крові. Фенітоїну і тіорідазину підвищують кліренс кветіапіну, а кетоконазол – знижує. Клінічно значущого ефекту циметидину, галоперидолу, рисперидону або іміпраміну на фармакокінетику кветіапіну не виявлено. Тому може

знадобитися коригування дози кветіапіну за одночасного застосування з фенітоїном, тіорідазином або іншими потужними індукторами або інгібіторами CYP 3A4.

Норкветіапіну, активний метаболіт кветіапіну, зумовлює анксиолітичну та антидепресивну дію препарату через інгібування транспортера норадреналіну і агонізм щодо рецепторів серотоніну (Stahl, 2013). Седативні ефекти кветіапіну іноді послаблюються за вищих доз, що потенційно може асоціюватися з високою спорідненістю норкветіапіну до транспортера норадреналіну і, як наслідок, підвищення синаптичного рівня норадреналіну.

Клінічна ефективність Шизофренія

Доведено клінічну ефективність застосування кветіапіну при лікуванні пацієнтів із шизофренією, епізодами манії та симптомами психозів (Basumatary et al., 2018). Препарат сприяє редукції коморбідної афективної симптоматики, зокрема ознак депресії в осіб із шизофренією, а також поліпшенню когнітивного функціонування (Good et al., 2002). В основоположному дослідженні ефективності кветіапіну було виявлено, що він значуще перевершує плацебо та є порівняним із галоперидолом щодо купірування позитивних і негативних симптомів шизофренії (Arvanitis, Miller, 1997). В іншому масштабному дослідженні частота припинення терапії через її неефективність була нижчою у разі застосування кветіапіну у високих дозах, ніж у низьких, а також за приймання плацебо (Small et al., 1997). У високих дозах кветіапіну був значуще ефективнішим за плацебо, зокрема за показниками короткої психіатричної оцінної шкали (BPRS) та шкали загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S).

Кветіапіну пролонгованого вивільнення (400-800 мг раз на добу) був ефективнішим, ніж плацебо, у пацієнтів із гострою шизофренією (n=588). Таке лікування, зокрема і швидке підвищення дози, добре переносилося пацієнтами (Kahn et al., 2007). У хворих на шизофренію в стабільній фазі кветіапіну сприяв значному подовженню середнього часу до настання рецидиву та зниженню частоти рецидивів (Peuskens et al., 2007). Порівняно з антипсихотиками першого покоління та рисперидоном терапія кветіапіном пов'язана з нижчим ризиком рухових розладів (Srisurapanont et al., 2004).

Біполярна манія

Ефективність застосування кветіапіну та галоперидолу як засобів монотерапії за біполярної манії вивчали у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо дослідженні з паралельними групами. Пацієнти (n=302) із біполярним афективним розладом (БАР) типу I (маніакальний епізод) були рандомізовані для 12-тижневого лікування кветіапіном (із гнучким дозуванням до 800 мг/день), плацебо або галоперидолом (до 8 мг/день). Основною змінною кінцевого результату ефективності була кількість балів за оцінною шкалою манії Янга (YMRS) проти вихідного рівня до 21-го дня. Зазначений показник поліпшився на тлі терапії кветіапіном на 21-й день (p<0,01); підтверджено значущо перевагу препарату над плацебо на 84-й день (p<0,001). Галоперидол також був ефективнішим за плацебо на 21 і 84-й день лікування відповідно (p<0,001). Побічним ефектом у разі застосування кветіапіну була

сонливість (12,7% випадків). Екстрапірамідні симптоми, зокрема акатизія, виникали у 59,6% осіб у групі застосування галоперидолу, у 12,7% – кветіапіну, у 15,8% – плацебо. Більшість тих, хто відповів на терапію кветіапіном (84%), отримували препарат у дозі 400-800 мг/добу. На підставі аналізу даних дослідження вчені дійшли висновку про ефективність та хорошу переносимість кветіапіну. Профіль ефективності та переносимості галоперидолу (здатність призводити до екстрапірамідних побічних ефектів) підтвердив достовірність дослідження (McIntyre et al., 2005).

В іншому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо 12-тижневого дослідженні порівнювали ефективність та безпеку застосування кветіапіну й літію як засобів монотерапії у пацієнтів із манією за БАР типу I (n=301). Учасники були рандомізовані для лікування кветіапіном (із гнучкою дозою до 800 мг/день; n=107), літієм (n=98) або плацебо (n=97). Основним показником ефективності була зміна проти вихідного рівня показника за оцінною шкалою YMRS на 21-й день, який визначали в балах (Bowden et al., 2005). Поліпшення (зменшення) показника YMRS було значно більшим для кветіапіну, ніж для плацебо, на 7-й день (p<0,01), а різниця між групами продовжувала збільшуватися до 21-го дня терапії та кінцевої точки – на 84-й день (p<0,001). Значуще більше пацієнтів групи приймання кветіапіну порівняно з плацебо відповідали критеріям відповіді за YMRS на 21-й день (53,3 проти 27,4%; p<0,001) і на 84-й день (72,0 проти 41,1%; p<0,001) відповідно. Ефективність застосування літію порівняно з плацебо була подібною до такої для кветіапіну.

Найпоширенішими побічними явищами під час терапії кветіапіном були сухість у роті, сонливість і збільшення ваги, тоді як лікування літієм асоціювалося з тремором і безсонням. У групах приймання кветіапіну та плацебо фіксували подібні низькі рівні побічних ефектів, пов'язаних з екстрапірамідними симптомами. Загалом було продемонстровано вищу ефективність та хорошу переносимість кветіапіну порівняно з плацебо у пацієнтів із біполярною манією.

Біполярна депресія

У межах етапного дослідження BOLDER оцінювали ефективність монотерапії кветіапіном за біполярної депресії (БАР II типу) у дозах 300 і 600 мг порівняно з плацебо (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006). Значне поліпшення показника за шкалою оцінювання депресії Монтгомері-Асберг (MADRS) спостерігали при застосуванні обох доз, але припинення терапії через побічні ефекти частіше траплялося у групі пацієнтів, які отримували кветіапіну у вищій дозі. Так, у 8-тижневого дослідженні за участю пацієнтів із біполярною депресією кветіапіну демонстрував значуще кращу ефективність за плацебо, тоді як статистичної різниці між літієм і плацебо не виявлено (Young et al., 2010). У лікуванні пацієнтів із БАР за гострої фази депресії кветіапіну був ефективнішим, ніж плацебо, сприяючи поліпшенню показників за MADRS, тоді як для монотерапії пароксетином і плацебо не виявлено істотної різниці (McElroy et al., 2010). За даними метааналізу (n=3488), монотерапія кветіапіном була ефективною для лікування гострої біполярної депресії та профілактики епізодів манії / гіпоманії (Suttajit et al., 2014).

Зв'язок між початковою дозою кветіапіну та подальшим залученням психіатричних послуг вивчали F. Gianfrancesco et al. (2005). Було проаналізовано дані пацієнтів із БАР (n=2421) або шизофренією (n=581), які отримували монотерапію кветіапіном шонайменше 4 міс. поспіль у середніх початкових добових дозах 147 і 237 мг відповідно. Третина пацієнтів із шизофренією отримувала кветіапіну <150 мг/добу, що є нижньою межею рекомендованого діапазону. Майже дві третини осіб із БАР мали початкові дози, нижчі від цієї нижньої межі. Хоча у пацієнтів із БАР або шизофренією вищі початкові дози кветіапіну можуть бути ефективнішими для стабілізації стану, що допомагає зменшити витрати на психіатричні послуги (як-от психічне здоров'я, частота госпіталізації тощо).

КЕТИЛЕПТ®

кветіапіну

Впевнений погляд у майбутнє

Склад та форма випуску: табл. в/плів. оболонкою 25 мг білістер, № 30
табл. в/плів. оболонкою 100 мг білістер, № 30
табл. в/плів. оболонкою 200 мг білістер, № 30

ПОКАЗАННЯ

- Лікування шизофренії
- Лікування біполярних розладів, включаючи: маніакальні епізоди від помірного до важкого ступеня, пов'язані з біполярними розладами; великі депресивні епізоди, пов'язані з біполярними розладами
- Профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами, у яких маніакальні напади піддавалися лікуванню кветіапіном

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. РП. №УА/8157/01-01-03. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

Кетилепт Ретард

кветіапіну ретард

ПРАГНЕННЯ ДОСКОНАЛОСТІ

Склад та форма випуску: табл. пролонг. дії, в/плів. 50 мг білістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 200 мг білістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 300 мг білістер, № 60
табл. пролонг. дії, в/плів. 400 мг білістер, № 60

ПОКАЗАННЯ

- Лікування шизофренії, включаючи профілактику рецидивів у пацієнтів із стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію кветіапіном
- Лікування біполярного розладу, зокрема:
 - для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі
 - для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі
 - для профілактики рецидивів захворювання у пацієнтів із біполярним розладом, у пацієнтів із маніакальними чи депресивними епізодами при яких кветіапіну є дієвим.
- Додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів із тяжким депресивним розладом (ТДР), у котрих зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до дієвої речовини чи будь-якого компоненту препарату. **Протипоказано** одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4. **Побічні реакції.** Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. РП. №УА/8157/02/01-03-04-05. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Великий депресивний розлад

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому плацебо дослідженні (РКД) порівнювали результати ад'ювантної терапії кветіапінном пролонгованої дії з ад'ювантним прийманням плацебо у пацієнтів із ВДР, у яких відповідь на терапію антидепресантами була незначущою. Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 65 років були у випадковий спосіб розподілені для приймання кветіапінну (150 або 300 мг/добу) або плацебо як доповнення до антидепресантів. Зокрема, первинною кінцевою точкою була зміна загальної бала за шкалою MADRS від моменту рандомізації до 6-го тижня. Вторинні зміни охоплювали відповідь (зниження за MADRS на $\geq 50\%$ від моменту рандомізації) на 1 і 6-му тижнях відповідно, ремісію (показник за MADRS ≤ 8 балів) на 6-му тижні та зміни зпоказників за MADRS та шкалою тривоги Гамільтона (HARS) на 6-му тижні. Безпеку оцінювали протягом усього дослідження. Результати застосування кветіапінну продемонстрували перевагу над плацебо (за показником MADRS із 1-го тижня; $p < 0,001$).

Середня зміна показника за MADRS від моменту рандомізації до 6-го тижня становила -15,26 і -14,94 бала для кветіапінну (150 і 300 мг/добу); для обох $p < 0,01$ проти плацебо (-12,21 бала). Рівень відповіді, оцінений за MADRS, становив 55,4; 57,8 і 46,3% для кветіапінну (150 і 300 мг/добу) і плацебо відповідно. Показники ремісії за MADRS становили 36,1, 31,1 і 23,8% для кветіапінну 150 і 300 мг/добу і плацебо відповідно. Своєю чергою, показники частоти відмови від лікування через побічні ефекти становили 6,6; 11,7 і 3,7% для кветіапінну 150 і 300 мг/добу і плацебо відповідно. Найчастішими небажаними явищами були сухість у роті (20,4; 35,6 і 6,8% відповідно) і сонливість (16,8; 23,3 і 3,1% відповідно). Отже, додаткове приймання кветіапінну пролонгованої дії у дозах 150 і 300 мг/добу було ефективним у пацієнтів із ВДР, відповідь яких на лікування антидепресантами була незначущою. Отримані результати відповідали відомому профілю безпеки та переносимості кветіапінну (Bauer et al., 2009).

Безсоння

Є обмежені дані щодо застосування кветіапінну в пацієнтів із безсонням. Зокрема, у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні ефективності кветіапінну в низьких дозах для пацієнтів із первинним безсонням було продемонстровано користь застосування препарату, але результати були статистично незначущими. Пацієнтів із первинним безсонням за тиждень до початку лікування почали вести шоденний сну, після чого вони були рандомізовані для приймання кветіапінну 25 мг або плацебо щовечора протягом двох тижнів. Основними результатами вважали загальний час сну, затримку сну, активне функціонування протягом дня та задоволення від сну; побічні ефекти реєстрували як вторинний результат (Tassniyom et al., 2010). Завершили дослідження 13 пацієнтів (середній вік 45,95 року; діапазон 25–62 роки). У групі застосування кветіапінну середній загальний час сну збільшився на 124,92 хв, у групі плацебо – на 72,24 хв. Середня затримка сну зменшилася на 96,16 хв у групі приймання кветіапінну та на 23,72 хв – у групі плацебо. Дослідники дійшли висновку, що за терапії кветіапінном (25 мг на ніч) простежувалася тенденція до поліпшення стану пацієнтів із первинним безсонням на тлі незначної кількості побічних ефектів, але без статистичної значущості.

Генералізований тривожний розлад

Результати систематичного огляду і метааналізу даних РКД підтвердили ефективність застосування кветіапінну в низьких дозах для невідкладного лікування дорослих пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР) (Maneeton et al., 2016).

До метааналізу увійшли результати трьох РКД із застосуванням кветіапінну в пацієнтів із ГТР ($n=2248$). Об'єднаний середній показник змін у групі учасників, які отримували кветіапін, був вищим, ніж у групі осіб, які приймали плацебо, і порівнянним із показником для тих, хто застосовував селективні

інгібітори зворотного захоплення серотоніну. У деяких учасників покращився сон. Відповідь на лікування (за тяжкістю тривожності) і рівень ремісії за монотерапії кветіапінном пролонгованого вивільнення у дозах 50 і 150 мг/день були кращими, ніж у групі плацебо. Зведені показники припинення лікування з будь-яких причин та через побічні ефекти кветіапінну були вищими, ніж для групи плацебо. Отже, кветіапін є ефективним засобом для лікування ГТР у дорослих пацієнтів, його застосування у дозах 50–150 мг/добу може розглядатися як альтернативне лікування.

Емоційно нестабільний розлад особистості

Дані сучасних досліджень підтверджують доцільність використання кветіапінну за емоційно нестабільного розладу особистості (ЕНРО) (також межовий розлад особистості, *borderline personality disorder*).

За результатами РКД, кветіапін (150 мг/добу) значуще зменшує загальну тяжкість симптомів ЕНРО (за шкалою Занаріні для оцінювання межового розладу), а також ознаки дратівливості та вербальної й фізичної агресії (Black et al., 2014). Так, 95 дорослих пацієнтів були у випадковий спосіб розподілені для приймання 150 мг/добу кветіапінну (група низьких доз; $n=33$), 300 мг/добу кветіапінну (група середніх доз; $n=33$) або плацебо ($n=29$).

Встановлено, що учасники групи застосування низьких доз кветіапінну досягли значущого поліпшення показника за шкалою Занаріні порівняно з групою приймання плацебо. Зменшення часу до відповіді (зниження загальної показника за шкалою Занаріні на $\geq 50\%$) було значущим для груп використання низьких і середніх доз кветіапінну ($p=0,007$ і $p=0,011$ відповідно), порівняно з плацебо. Серед учасників, які завершили дослідження, 82, 74 і 48% були оцінені як «респонденти» у групах низьких і середніх доз приймання кветіапінну та плацебо відповідно. Серед побічних ефектів, що виникли під час лікування, фіксували седацію, зміну апетиту та сухість у роті. Загальні частки тих, хто завершив 8-тижневу фазу подвійного сліпого лікування, становили 67% для групи застосування низьких доз кветіапінну, 58% – для середніх доз кветіапінну та 79% – для плацебо). Загалом в учасників, які отримували кветіапін (150 мг/добу), спостерігалася значне зниження тяжкості симптомів ЕНРО порівняно з тими, хто отримував плацебо. Побічні ефекти були ймовірнішими в учасників, які приймали кветіапін у дозі 300 мг/добу.

Ці результати дослідження узгоджуються з іншими даними, які демонструють зниження імпульсивності та агресії на тлі приймання кветіапінну. Водночас, на думку науковців, необхідні подальші дослідження, у яких доцільно враховувати більшу тривалість терапії, додавати пацієнтів із супутньою психопатологією, а також групи лікування іншими психотропними засобами.

Застосування кветіапінну для окремих груп пацієнтів

Вагітні

Дані щодо застосування кветіапінну під час вагітності надзвичайно обмежені, хоча чітких доказів тератогенної дії немає. Серед ризиків для новонародженого, пов'язаних із застосуванням антипсихотичних засобів у третьому триместрі, – аномальні рухи м'язів і симптоми відміни (Stahl, 2021). З іншого боку, неконтрольовані психіатричні стани також можуть бути пов'язані з ушкодженням плода. Отже, рішення про початок або припинення антипсихотичної терапії у вагітних пацієнок слід приймати суто індивідуально.

Діти та підлітки

Описано статистично значуще поліпшення показників за шкалою позитивних і негативних симптомів (PANSS) у підлітків із шизофренією на тлі монотерапії кветіапінном. Зокрема, у подвійному сліпому РКД пацієнти віком від 13 до 17 років ($n=220$) із загальним показником за PANSS ≥ 60 балів були рандомізовані для 6-тижневого лікування кветіапінном у дозах 400 і 800 мг/добу або отримання плацебо (Findling et al., 2012).

Ефективність визначали за зміною загального показника за PANSS проти вихідного рівня до 42-го дня. Кінцеві точки щодо безпеки охоплювали побічні явища, біохімічні показники, схильність до суїциду та екстрапірамідні симптоми. Середня зміна загального показника за PANSS проти вихідної до кінцевої точки становила для кветіапінну -27,31 бала у дозі 400 мг/добу, -28,44 бала – у дозі 800 мг/добу та -19,15 бала – для плацебо.

Деякі вторинні результати щодо ефективності, зокрема з балом за шкалою глобального клінічного враження – поліпшення (CGI-I), підтвердили первинну оцінку результату, оскільки поліпшення було значущим за терапії кветіапінном, ніж за приймання плацебо. Побічні явища, пов'язані із застосуванням кветіапінну, відповідали його відомому профілю у дорослих пацієнтів із шизофренією.

Отже, у цьому 6-тижневому дослідженні за участю підлітків лікування кветіапінном (400 і 800 мг/добу) сприяло значущій редукції симптомів шизофренії, зокрема зміні основного показника ефективності за шкалою PANSS. Загалом препарат добре переносився.

За деякими даними, також підтверджено користь ефективності кветіапінну в лікуванні біполярної манії у підлітків. Так, у 26-тижневому дослідженні монотерапія кветіапінном із гнучким дозуванням 400–800 мг/добу з можливістю зниження дози залежно від переносимості загалом була безпечною і добре переносилася у пацієнтів віком від 10 до 17 років із БАР I типу ($n=205$) (Findling et al., 2013). Є обмежені докази щодо застосування кветіапінну в підлітків за біполярної депресії та у дітей із розладами спектра аутизму (Suttajit et al., 2014; Curry et al., 2022).

Потенціал зловживання

Зловживання кветіапінном є достатньо поширеним явищем у деяких країнах. Цим препаратом зловживають набагато частіше, ніж будь-яким іншим антипсихотиком другого покоління (Klein et al., 2017). Лікарі невідкладної допомоги мають знати про клінічні ефекти, які можуть виникнути внаслідок зловживання антипсихотичними засобами другого покоління, серед яких найпоширенішими є клінічні ефекти з боку центральної нервової системи, як-от сонливість, сплутаність свідомості та збудження. Серед інших серйозних клінічних небажаних явищ, які можуть спостерігатися в разі зловживання антипсихотиками другого покоління, – гіпотензія, пригнічення дихання та судом.

Побічні ефекти

Класичні побічні ефекти кветіапінну: розмитість зору, сухість у роті, затримку сечі, закріп і паралітичну кишкову непрохідність. Блокада рецепторів гістаміну I типу призводить до седативного ефекту, а також вважається причиною дозозалежного збільшення ваги. Запаморочення, артеріальна гіпотензія та непритомність є наслідком блокади α -1-адренергічного рецептора (Stahl, 2021). Антихолінергічні небажані явища, особливо при застосуванні препарату у високих дозах, є наслідком блокади мускаринових холінергічних рецепторів. Порушення регуляції температури є незалежним від дози несприятливим ефектом, який, імовірно, є результатом антагонізму дофамінових (D2) і серотонінових (5HT2A) рецепторів. Важливо, що порівняно з антипсихотичними засобами першого покоління кветіапін та його плазмовий метаболіт норкветіапін мають спорідненість до 5HT2 та дофамінових D1- і D2-рецепторів у головному мозку. Саме така комбінація антагонізму щодо рецепторів (із більшою селективністю до 5HT2, ніж до D2) асоційована зі зниженням частоти екстрапірамідних симптомів. Втім, екстрапірамідні симптоми і пізня дискінезія є так званими ризиками терапії кветіапінном (Stahl, 2013).

Кветіапін також може зумовлювати злов'язний нейролептичний синдром через блокаду рецепторів дофаміну, хоча цей побічний ефект є вкрай рідкісним. Серед метаболічних побічних реакцій підвищення рівня тригліцеридів, резистентність до інсуліну та гіпотиреоз в разі застосування препарату в середніх і високих дозах. Через резистентність до інсуліну

кветіапін пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу.

Щодо застосування кветіапінну є особливе застереження («black box warning», пов'язане зі смертю літніх пацієнтів із деменцією; вважається, що цей ризик посилюється в разі використання препарату у високих дозах (Curry et al., 2022)). Водночас це може бути пов'язано із частим застосуванням препарату не за призначенням (для контролю поведінкових і психологічних симптомів деменції у пацієнтів літнього віку) (Ganzetti et al., 2021).

За даними метааналізу даних 69 РКД, присвячених застосуванню кветіапінну в літніх пацієнтів, побічними ефектами, про які найчастіше повідомлялося, були сонливість (25–39%), запаморочення (15–27%), головний біль (10–23%), постуральна гіпотензія (6–18%) і збільшення маси тіла (11–30%). Порівняно з плацебо терапія кветіапінном значно частіше спричиняла когнітивні порушення, падіння і травми, а також була пов'язана з підвищенням смертності пацієнтів із паркінсонізмом, але не з деменцією. Кветіапін, порівняно з рисперидоном і оланзапіном, асоційований зі значно нижчим ризиком смерті й цереброваскулярних подій. Терапія кветіапінном сприяла зменшенню частоти метаболічних розладів порівняно з лікуванням оланзапіном, але не рисперидоном (El-Saifi et al., 2016).

Лікарські взаємодії

Зокрема, рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн і фенобарбітал знижують рівні кветіапінну через ферментативну індукцію цитохрому 3A4 (Stahl, 2021). Фенітоїн здатний знижувати рівень кветіапінну до п'яти разів. І навпаки, кетоконазол та інші антимікотичні представники цього класу є потужними інгібіторами CYP 3A4, що потенційно може призвести до підвищення рівня препарату. Низка противірусних препаратів, які застосовують пацієнти з ВІЛ/СНІД та гепатитом С, також є сильними інгібіторами цитохрому 3A4.

Кветіапін є засобом, що подовжує інтервал QT, тому одночасне застосування з аміодароном, соталолом, метадоном або фторхінолонами може супроводжуватися ризиком подовження інтервалу QT і аритміями типу «пірует» (torsades de Pointes) (Procyshyn et al., 2019).

Лікарські засоби, які застосовують для лікування пацієнтів із хворобою Паркінсона (як-от леводопа, ропінірол або праміпексол), можуть взаємодіяти з кветіапінном, а комбіноване застосування з антагоністами дофаміну (як-от метоклопрамід) пов'язане з розвитком екстрапірамідних симптомів.

Антигіпертензивні препарати та α -адреноблокатори, зокрема тамсулозин, можуть посилювати гіпотензивний ефект кветіапінну. Інші синергетичні взаємодії можливі з антихолінергічними препаратами (трициклічні антидепресанти, інгібітори холінергери та антигістамінні засоби), антидіабетичними препаратами, стимуляторами та депресантами центральної нервової системи, як-от опіоїди, бензодіазепіни та алкоголь. Кветіапін слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають варфарин, оскільки за такого поєднання можливе підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Зокрема, повідомлялося про 11-разове підвищення рівня кветіапінну, коли препарат приймали в комбінації з протиплотовним засобом апредітантом (Procyshyn et al., 2019).

Висновки

Підсумовуючи, D. E. Curry et al. зазначають, що кветіапін є атипичним антипсихотичним препаратом, схваленим для терапії першої лінії за шизофренією, біполярної манії та депресії, а також як допоміжний засіб за ВДР. У разі застосування в низьких дозах кветіапін має снодійний ефект, у середніх дозах – чинить вплив на настрої, а у високих – має антипсихотичну дію. Нині є обмежені докази щодо ефективності застосування кветіапінну при безсонні, тому лікарям-практикам, які призначають його, слід пам'ятати про значний потенціал зловживання цим препаратом.

Підготувала **Олександра Демецька**



ачефлан

ПРИ БОЛЮ В М'ЯЗАХ ТА СУГЛОБАХ^{1,2,3}

ПЕРШИЙ ЗАСІБ ПРОТИ БОЛЮ,
що активує **ЕНДОКАНАБІНОЇДНУ** систему¹

- Тамує м'язовий та суглобовий біль²
- Усуває запалення²
- Зменшує набряклість та синці²

БІЛЬ, ЗАПАЛЕННЯ, НАБРЯК

СПАЗМ, БІЛЬ

БІЛЬ, ЗАПАЛЕННЯ



- **Ачефлан** починає діяти в перші хвилини після нанесення.
- **Ачефлан**, завдяки КОРДІЇ, діє на основні медіатори запалення: цитокіни, простагландини, ЦОГ.
- **Ачефлан** має мінімальну витрату, завдяки відмінним поглинаючим властивостям

Скорочена інформація щодо застосування АЧЕФЛАН, КРЕМ 30 г. Склад крему: олія кордії (*Cordia Verbenacea*) (ефірна олія), цетостеариловий спирт, цетет, дікаприловий ефір, сквален НМТСН, дікаприловий карбонат, гліцерин, метилпарабен, пропілпарабен, динатрію едетат дигідрат та вода очищена. Олія кордії завдяки активним речовинам (альфа-гумулен та транс-каріофілен) відома потужною протизапальною та анальгетичною активністю через вплив на цитокіни ФНО- α , ІЛ-1 β , простагландин Е2, ЦОГ2 та фактор NF- κ B. Крім того, олія кордії сприяє ремоделюванню епідермісу та збільшенню розподілу колагену. **Рекомендації для застосування:** застосовується як допоміжний засіб, при тендинітах (запаленнях тканини сухожилля), артритах, міофасціальному больовому синдромі (синдромі, що характеризується тривалим болем у фасції – м'якій сполучній тканині); при болю у різних частинах спини; при запальних станах, пов'язаних з травмами кінцівок; при розтягненнях зв'язок та гематомах (синцях). **Спосіб застосування та дози.** Крем наносять зовнішньо тонким шаром на ділянку шкіри, де відчувається біль, 2-3 рази на добу. Тривалість застосування становить від 1 до 2 тижнів і може бути подовжена до 4 тижнів. Тривалість застосування залежить від стану людини. Ачефлан призначений для застосування дорослими. **Протипоказання.** Ачефлан протипоказаний у наступних ситуаціях: особам з підвищеною чутливістю до *Cordia verbenacea* або до будь-якого іншого компоненту крему, при порушеннях цілісності тканин (наприклад, ранах, опіках, інфікованих ураженнях і т.п.). **Період вагітності та годування груддю.** Цей засіб не слід застосовувати вагітним жінкам без консультації лікаря. **Побічні ефекти.** Повідомлень щодо побічних ефектів, пов'язаних з застосуванням *Cordia Verbenacea* або компонентів препарату, немає. **Найменування та адреса виробника.** Аше Лабораторьос Фармасаутикос С.А., Бразилія Родовіа Пресиденте Дутра, 222, 2-й км, Порту-да-Ігрежа, 07034-904, Гуарульос / С.-П. **Заявник:** ЗАТ «Фармліга», вул. Майстру, 9, м. Вільнюс, LT-02189, Литовська Республіка. **Висновок:** ДСЕЕН[№]12.2-18-3/22399 від 08.10.2019, виданий Держпродспоживслужбою України. **Рестраційні посвідчення:** Тіонекс UA/17110/01/01; Міліксол UA/15442/01/01. **Перелік інформаційних посилань:** 1. Йдеться про перший зареєстрований в Україні засіб на основі *Cordia Verbenacea*. 2. Листок вкладиш до застосування Ачефлан крем. 3. Cecilia J. Hillard, PhD The Endocannabinoid Signaling System in the CNS: A Primer Neuroscience Research Center and Department of Pharmacology; Medical College of Wisconsin; Milwaukee, WI USA Int Rev Neurobiol. 2015; 125: 1-47.

При виникненні запитань щодо препаратів компанії «УАБ «ФАРМЛІГА», ви можете звернутися до нас за адресою: «УАБ «ФАРМЛІГА», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. Email: info@farmlyga.lt. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Схвалено до друку у грудні 2023 р.

Мистецтво ефективного лікування болю в м'язах та суглобах

Упродовж багатьох століть для лікування різних захворювань людство використовує рослини та їхні компоненти. Як зазначає Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ), до 170 країн її членів вдаються до підходу альтернативної медицини й у наш час. Препарати на основі рослинних компонентів є широкоживаними, нині їх частка на полицях аптек сягає понад 50% усіх фармацевтичних засобів. Деякі з них є ефективнішими за «хімічні» молекули. Своє місце серед них посідає препарат на основі олії кордії (*Cordia verbenacea*) – крем Ачефлан.

Як відомо, *C. verbenacea* є місцевою бразильською лікарською рослиною, наземну частину якої широко використовують у народній медицині (Sertie et al., 2005). Екстракт її листя чинить безпечний, протизапальний та протиревматичний дію і застосовують для лікування артритів різної локалізації, ревматизму та болю в спині. Основною діючою речовиною екстракту є α -гумулен (Sertie et al., 1990). Ця речовина запобігає продукції запальних цитокінів – фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ-1 β), простагландину Е2, циклооксигенази (ЦОГ-2) та ядерного транскрипційного фактора κ B, – завдяки чому чинить потужний протизапальний та анагетичний ефекти (Matias et al., 2015). Власне, це підтверджено в дослідженні *in vivo*, у якому було продемонстровано, що інгібування ФНП- α , ІЛ-1 β і ЦОГ-2 за використання екстракту *C. verbenacea* сприяє зменшенню індукованого набряку кінцівки (Fernandes et al., 2007).

Такий ефект обґрунтовує застосування препарату на основі екстракту кордії, зокрема крему Ачефлан, як ефективного протизапального засобу для лікування захворювань опорно-рухової системи запальної природи, як-от тендиніт, епіконділіт, теносиновіт, бурсит, остеоартрит, і як знеболювального засобу в разі артралгій, міофасціального болю внаслідок розтягнень, травм м'язів. Результати застосування Ачефлану є кращими порівняно з дією препаратів на основі диклофенаку, які зазвичай використовують проти болю за ревматичних захворювань, невралгій або запальних процесів. За даними клінічних досліджень, завдяки використанню крему Ачефлан, який містить 0,5% ефірної олії *C. verbenacea*, було досягнуто ефективної протизапальної дії у пацієнтів із міофасціальним болем і хронічним тендинітом (60% випадків), тоді як у разі застосування крему з диклофенаком таких результатів вдалося досягти лише в 40% (Calixto, 2000, 2001; Roldao, 2005, 2006; Gilbert and Favoreto, 2012).

В іншому дослідженні порівнювали ефективність застосування крему Ачефлан з ефірною олією *C. verbenacea* у пацієнтів із розтягненнями різної локалізації (зокрема, колінний і ліктьовий суглоби, поперекова ділянка, плече, стопа, нога, зап'ястя, щиколотка, шийний відділ хребта, стегно). Задовільного результату досягли 72,7% пацієнтів під час лікування протягом 10 днів, 18,2% мали помірне поліпшення, 7,3% – незначне і лише 1,8% не відзначили жодних змін (рисунок) (Brandao et al., 2006).

До того ж результати дослідження А.К. Goneli (2014) свідчать, що препарати на основі екстрактів *C. verbenacea* мають менше побічних ефектів, тому вони вважаються безпечною та ефективною альтернативою для місцевих знеболювальних засобів, зокрема у пацієнтів похилого віку, які приймають зазвичай багато лікарських засобів.

Аналіз фармакологічних властивостей ефірної олії, екстрагованої з *C. verbenacea*, засвідчив, що вона має також протимікробні властивості та сприяє процесам репарації. Як відомо, неконтрольоване застосування антибактеріальних препаратів призвело до проблеми резистентності мікроорганізмів. Тому нині одним із провідних напрямів досліджень наукової спільноти є розробка альтернативних засобів боротьби з хвороботворними мікроорганізмами (Freire et al., 2014). За даними аналізу антимікробної активності ефірної олії *C. verbenacea*, 88,8% грампозитивних бактерій (зокрема, *Staphylococcus aureus*) та 93,3% досліджуваних штамів дріжджів були чутливими до цієї сполуки (Carvalho, 2004; Matias, 2017). Крім того, екстракти кордії містять значну кількість монотерпенів і сесквітерпенів, які пригнічують ріст мікробів. У дослідженні на тваринній моделі препарат на основі екстракту кордії поліпшував процеси реепітеліалізації та ефективної реорганізації тканин під час загоєння ран кінцівок (Pegini, 2015). Дослідник дійшов висновку, що такі сполуки в складі ефірної олії *C. verbenacea*, як сесквітерпени та α -гумулен, ефективно поглинаються шкірою, мають протизапальні властивості та сприяють процесу загоєння. Отже, засоби, що містять олію кордії, можуть бути терапевтичною альтернативою для лікування захворювань опорно-рухового апарату (Passos et al., 2007).

Для покращення результату лікування крем Ачефлан можна застосовувати в поєднанні з фізіотерапевтичними методами. Наприклад, така методика, як фонофорез, полягає в застосуванні ультразвуку в поєднанні з нанесенням на шкіру фармакологічними засобами, що мають

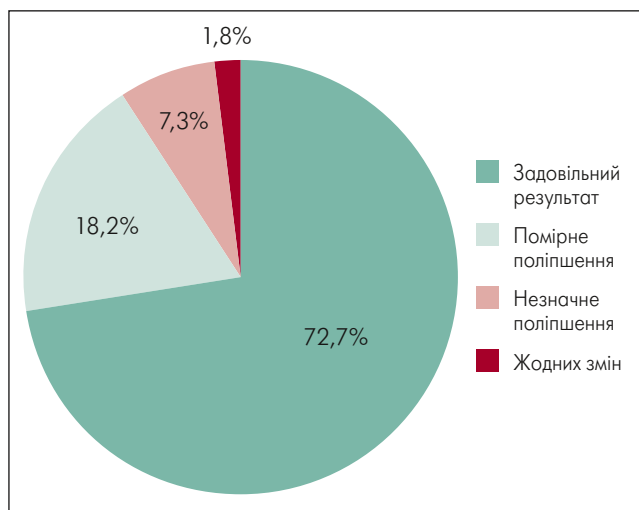


Рис. Результати застосування крему з ефірною олією *C. verbenacea* у пацієнтів із розтягненнями різної локалізації

Адаптовано за Brandao M.L.G. et al., 2006.

протизапальні властивості. Під час такої процедури лікарські речовини абсорбуються шкірою завдяки посиленню дифузії, що сприяє зменшенню інтенсивності запальних процесів. За даними дослідження ефективності крему Ачефлан при фонофорезі, сполуки екстракту кордії за <15 хв проникають через роговий шар шкіри людини, тобто швидше за інші засоби для місцевого застосування.

Час напівпоглинання крему при фонофорезі становив 5 ± 1 хв, а в поєднанні з масажем – 7 ± 2 хв. Це свідчить про високу проникність крему Ачефлан за будь-якого способу аплікації. До того ж застосування Ачефлану має економічні переваги, адже 1 г (або смужки завдовжки 1 см) крему достатньо для забезпечення знеболювального та протизапального ефектів. Тобто однієї туби (30 г) вистачить на два тижні застосування (двічі на добу). Це економічно вигідніше за використання засобів на основі диклофенаку, які рекомендовано наносити смужкою 3-5 см двічі-тричі на добу. Отже, такої туби (30 г) може вистачити шонайбільше на 3 дні.

Ефективність використання крему Ачефлан обговорювали в межах всеукраїнських медичних конференцій. Зокрема, професор **Яків Віталійович Фіщенко** у своїй доповіді на науково-практичній конференції «Больові синдроми: артралгії, міалгії, дорсалгії. На перехресті ортопедії, неврології та ревматології», що відбулася 29.09.2023 в онлайн форматі, розповів про досвід застосування Ачефлану в пацієнтів похилого віку з больовим синдромом поперекового відділу хребта.

Нижче представлено клінічний випадок із практики к.мед.н., лікаря ортопеда-травматолога Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 **Юрія Георгійовича Ейтутіса**.

Клінічний випадок

Пацієнтка А., 55 років, звернулася по медичну допомогу з приводу больових відчуттів у нижній частині спини. З анамнезу відомо, що вона захворіла близько двох тижнів тому, коли після тривалого фізичного навантаження у вимушеному положенні в неї виник біль у поперековому відділі хребта. За перші дні захворювання біль мав розмитий дифузний характер. Через 3-4 дні відзначалася латералізація болю (ліворуч), ще за декілька днів – біль іррадіював у ділянки сідниці й стегна до колінного суглоба вздовж задньобочкової поверхні під час руху. За словами пацієнтки, у неї розвинулася кульгавість на ліву ногу. Через 10-15 хв від початку руху біль зменшувався, але не минав повністю. Також пацієнтка відзначила появу деформації тіла, на яку вона звернула увагу, дивлячись на себе в дзеркало. Крім болю, пацієнтка відчувала періодичне поколювання в лівому стегні та гоміліці.

Звернувшись по медичну допомогу до поліклініки за місцем проживання, вона була скерована для виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) поперекового відділу хребта, на підставі даних якого встановлено діагноз: «Остеохондроз поперекового відділу хребта з наявністю гриж (екструзій) міжхребцевих дисків L5-S1, радикулопатія S1 ліва». Пацієнтка була скерована на консультацію до нейрохірурга для

вирішення питання щодо потреби в оперативному лікуванні. Але така рекомендація викликала у неї активне неприйняття, змушуючи її звернутися по консультативну допомогу для одержання альтернативної медичної думки.

На момент звернення ступінь виразності больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) пацієнтка оцінювала на 7 балів. З анамнезу встановлено, що вперше біль у нижній частині спини у неї розвинувся гостро близько трьох років тому, після підйому важких предметів. Крім болю у спині з іррадіацією в ліву ногу, наявне оніміння у стегні та гоміліці, а також утруднення під час вставання на «носоочки / пальчики». Жінка отримувала амбулаторне лікування впродовж 1-1,5 міс., після чого больові відчуття минули, але незначне оніміння зберігалося ще протягом кількох місяців. Надалі для втамування болю доводилося приймати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) протягом 1-2 тижнів із періодичністю 1-2 епізоди за рік.

Дані клінічного огляду: пацієнтка правильної статури зі значним перевищенням індексу маси тіла. Результати дослідження функції ходьби підтвердили наявність анталгічної ходи у вигляді заміни патерну «флексія стегна» на патерн «циркумдукція стегна». У статистиці виявлено вальгусне положення заднього та гіперпронацію середнього відділу обох стоп, ущільнення поперекового лордозу, сколіоз грудного та поперекових відділів хребта. Пальпаторно – незначна болочість остистих відростків L3-S1, помірна болочість квадратного м'яза попереку ліворуч, виразна болочість лівого крижово-поперекового з'єднання і грушоподібного м'яза ліва. Також у вказаних м'язах виявлено тригерні зони в активній фазі, подразнення яких призводило до розвитку типового больового патерну.

Під час огляду спостерігалось зниження ахілового рефлексу ліворуч. Дослідження чутливості надало сумнівну картину легкої гіпестезії у лівому стегні та проксимальному відділі гомілки поза дерматомам. Зниження сили в нижніх кінцівках не встановлено.

За даними МРТ візуалізувалася картина екструзії міжхребцевих дисків L5-S1 із компресією корінця S1 ліворуч. Попередній діагноз: «Біль у нижній частині спини. Міофасціальний больовий синдром з активними тригерними зонами у квадратному м'язі попереку та грушоподібному м'язі ліва. Остеоартроз крижово-клубового зчленування. Грижа міжхребцевих дисків L5-S1. Радикулопатія корінця S1 ліворуч».

Для підтвердження діагнозу пацієнтці було рекомендовано електронейроміографічне дослідження нижніх кінцівок та ультразвукове дослідження крижово-клубового зчленування. Результати додаткових досліджень підтвердили попередній діагноз.

Пацієнтці було рекомендовано для ефективного знеболювання ін'єкції препарату **Міліксол** (мелоксикам), а для розірвання патологічного кола «біль-спазм-біль», яке найчастіше розвивається за міофасціального больового синдрому – препарат **Тіонекс** (тіоколікозид, що належить до класу міорелаксантів із центральним механізмом дії), по дві ін'єкції на добу.

Тіонекс значно відрізняється від інших міорелаксантів із центральним механізмом дії, адже усуває м'язовий спазм без седації. Порівняно з іншими ін'єкційними препаратами тіоколікозиду він не має у своєму складі кислоти, яка здатна посилювати м'язовий спазм.

Упродовж перших трьох днів лікування було рекомендовано внутрішньом'язове введення препарату Тіонекс (дві ін'єкції на добу). Надалі пацієнтка приймала таблетовану форму препарату Тіонекс (1 таблетка [8 мг] двічі на добу).

Як засіб місцевої терапії пацієнтка застосовувала крем Ачефлан (тричі на добу), який, за даними клінічних досліджень, переважає за ефективністю місцеві засоби з диклофенаком на 50%. Із-поміж інших засобів для місцевої терапії крем Ачефлан вирізняється приємними органолептичними властивостями та здатністю ефективно абсорбуватися шкірою. Його можна застосовувати в разі фонофорезу, а також за мануальної терапії. Завдяки зниженню інтенсивності больового синдрому з 8 до 3 балів за шкалою ВАШ до кінця 3-го дня терапії пацієнтка відмовилася від подальшого застосування НПЗП. Оцінювання ефективності лікування відбувалося на 7 і 14-й дні.

Як довгострокові рекомендації було запропоновано заняття лікувальною гімнастикою та постійне носіння індивідуально виготовлених устілок для корекції вальгусного положення заднього відділу та гіперпронації середнього відділу обох стоп, а також зниження маси тіла. Надалі рекомендовано хірургічну корекцію вальгусного положення заднього відділу та гіперпронації середнього відділу обох стоп.

Підготувала **Ольга Загора**

Ведення пацієнтів після інсульту: основні принципи реабілітації та відновлення

Головна мета реабілітації після інсульту полягає у відновленні функціональних можливостей пацієнтів та запобіганні розвитку ускладнень. 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), оновила клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів з інсультом. Метою цього документа є поліпшення якості надання медичної допомоги дорослим, що перенесли ішемічний чи геморагічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку або субарахноїдальний крововилив. Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень розділу, присвяченого основним принципам реабілітації хворих після інсульту з метою збереження або відновлення максимальної самостійності, фізичного, психологічного, інтелектуального і соціального рівня життєдіяльності пацієнтів після інсульту.

Принципи реабілітації

Реабілітаційний потенціал

Реабілітація хворих після інсульту не має обмежуватися лише досягненням функціонального поліпшення, зокрема, вона має охоплювати адаптацію, психологічний добробут, підвищення обізнаності пацієнтів щодо інсульту, лікування ускладнень і належний догляд.

Супутні захворювання, як-от деменція, сенсорні порушення тощо, можуть чинити негативний вплив на реабілітаційні заходи у пацієнтів після інсульту, але не бути причиною відмови від їх проведення (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Необхідно надавати чітку й доступну інформацію особам із перенесеним інсультом та/або їхнім опікунам чи доглядальникам щодо реабілітаційних послуг для забезпечення якнайшвидшої інтеграції пацієнтів у суспільство та повернення до звичного життя (Stinear et al., 2017; Smith et al., 2017).

Рішення щодо виписки з реабілітаційного центру лікарів слід приймати разом із хворим після досягнення відповідних цілей, пов'язаних з інсультом. При цьому у пацієнта має бути доступ до відповідних послуг для отримання підтримки та консультування на будь-якому етапі реабілітації. Вибір прийнятних заходів реабілітації залежить від індивідуальних цілей і потреб пацієнта, а також наслідків інсульту, можливостей хворого, медичного прогнозу (темпу і повноти відновлення здоров'я і працездатності, характеру ускладнень тощо).

Мультидисциплінарна команда має розглянути всі доступні варіанти реабілітації та порекомендувати ті, які допоможуть пацієнту з інсультом якнайшвидше відновитися. Хворих, які перенесли інсульт спинного мозку, слід скерувати на консультацію до фахівця з лікування травм хребта. Така команда має здійснювати щотижневий огляд пацієнта, зважаючи на цілі терапії і досягнутий прогрес, а також обговорювати план подальшого лікування та реабілітації. Щодо хворих, які більше не проходять реабілітацію через 6 міс. після перенесеного інсульту, першочерговою метою має бути виявлення тих, хто потребує продовження відновлювальних заходів. Важливо здійснювати щорічний комплексний огляд пацієнта з перенесеним інсультом, що передбачає фізичний, психологічний і соціальний компоненти (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Реабілітаційні заходи для відновлення моторних функцій

Інтенсивність

Реабілітація – адаптивний та індивідуалізований процес, і регулярність виконання необхідних втручань упродовж місяців або років є ключовим компонентом оптимального відновлення хворих після інсульту. Інтенсивність реабілітації пацієнтів з інсультом чітко не визначено. Проте є дані, що для терапевтичних сеансів зазвичай характерні мала кількість повторів і низька серцево-судинна активність (Hayward and Brauer, 2015).

Своєю чергою, відновлення моторних функцій найліпше досягається за допомогою складних повторюваних завдань і варіативних графіків тренувань (Wattchow et al., 2018; Scrivener et al., 2020).

Постінсультна терапія, спрямована на відновлення рухових навичок, передбачає чітке розуміння наявних у пацієнта порушень, рівня його активності та індивідуальних цілей. Вправи і функціональні завдання під час реабілітації слід виконувати у комплексі з консультаціями фахівця-терапевта.

Є кілька способів виконання реабілітації, як-от:

- індивідуальні практичні заняття під наглядом;
- групові сесії;
- структуровані напівконтрольовані самостійні заняття.

Упродовж перших двох тижнів після інсульту терапія, спрямована на відновлення моторних функцій, має охоплювати часті та короткі щоденні втручання (Bernhardt et al., 2016). Вправи для розвитку функціональних навичок, які хворий виконує під час терапії, необхідно поступово впроваджувати в його щоденну діяльність із належною підтримкою родини та/або осіб, що здійснюють догляд (Working Party Consensus, 2016).

Мультидисциплінарний реабілітаційний підхід для осіб, які потребують відновлення рухової активності після інсульту, має тривати щонайменше 3 год терапевтичних заходів на день і 5 днів на тиждень під наглядом терапевта та/або фахівця з фізичної реабілітації. Програми з реабілітації мають бути індивідуалізованими з урахуванням супутніх захворювань пацієнта, можливого рівня його активності, постінсультної стомлюваності, толерантності до фізичного навантаження тощо. Для хворих, які не в змозі займатися 3 год на день, слід визначити, що є причиною цього та розглянути інші терапевтичні стратегії.

Особам, які проходять реабілітацію після інсульту, слід підтримувати активність до 6 год на день (зокрема з терапією) у вигляді прогулянок, відвідування тренажерної зали, самостійних занять для зміцнення серцево-судинної системи тощо. Крім того, хворим слід надати можливість пройти психологічне оцінювання та обговорити з фахівцем питання, які їх турбують.

Інтенсивна реабілітація має охоплювати всебічне інформування осіб з інсультом та їхні сім'ї / опікунів для ліпшого розуміння потреб пацієнтів та швидшого відновлення (Stroke Foundation, 2022; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Встановлення цілей

Спільне визначення індивідуальних цілей лікування (зокрема, пацієнтом з інсультом та/або його родичами і клініцистом) є важливим. Можливості та мотивація хворих брати участь у реабілітаційних заходах можуть із часом змінюватися. Також необхідно дотримуватися балансу між їхньою ефективністю, практичністю, поетапним впливом і підтриманням прагнень осіб з інсультом (Working Party Consensus, 2016).

Останнім часом набуває популярності здатність до самоконтролю та самоефективності як орієнтований на пацієнта з інсультом підхід для встановлення його цілей (Sugavanam et al., 2013; Taylor et al., 2012).

Хворі, які перенесли інсульт, мають брати активну участь у процесі встановлення цілей реабілітації (за винятком випадків, коли вони не хочуть цього робити або страждають на когнітивні чи мовленнєві порушення), щоб мати змогу висловити власні відчуття, бажання та очікування щодо процесу одужання.

Особам з інсультом слід допомогти визначити цілі:

- значущі та актуальні для них;
- складні, але досяжні;
- як коротко- (дні / тижні), так і довгострокові (тижні / місяці);
- задокументовані та конкретні, обмежені в часі межі.

Слід послідовно оцінювати досягнуті цілі, що може визначити ефективність терапії (Holliday et al., 2007; Working Party Consensus, 2016).

Самоконтроль та самоефективність у межах реабілітації осіб з інсультом

Нині є все більше доказів впливу різних психологічних чинників на впевненість хворих у відновленні та адаптацію до життя після інсульту. Самоефективність визначено як впевненість пацієнта у власних можливостях, що позитивно корелює з поліпшенням мобільності, активності щоденної діяльності та якості життя, і негативно – із депресією після інсульту (Korpershoek et al., 2011). Власне, самоефективність тісно пов'язана з настроєм і самооцінкою. Із цього випливає зв'язок між самоефективністю та емоційними станами, як-от депресія, тривога, та якістю життя пацієнтів після інсульту.

Самоефективність може чинити вплив на навички самоконтролю, як-от розв'язання проблем і встановлення цілей. Є нові докази щодо користі зростання самоефективності для поліпшення функціональної самостійності та самоконтролю пацієнтів після інсульту (Parke et al., 2015). Самоконтроль – важлива складова психологічного благополуччя та успіху в лікуванні. Ця навичка допомагає пацієнту керувати своїми діями, емоціями та думками для досягнення бажаних результатів. Нині доступні терапевтичні програми здебільшого зосереджені на підтриманні знань і навичок, необхідних для самоконтролю, і варіюють від освітніх підходів до втручань, спрямованих на зміну поведінки (Corbin, 1998).

Варто оцінювати можливість здійснення самоконтролю на підставі самоефективності, що ґрунтується на знаннях і навичках, необхідних для нормального життя після інсульту (Warner et al., 2015).

У хворих зі зниженою мотивацією та недостатньою участю у реабілітації слід проаналізувати самооцінку та самоефективність (Working Party Consensus, 2016).

Якщо ці показники є низькими, пацієнтам доцільно надати відповідну інформацію, підтримку та поради, а також розглянути можливість застосування одного чи кількох із таких психологічних втручань, як:

- посилення соціальної взаємодії;
- підвищення фізичних навантажень;
- інші психосоціальні інтервенції (як-от залучення до груп психосоціальної освіти) (De Man-van Ginkel et al., 2010; Jones et al., 2010).

Дистанційна терапія і телереабілітація

Віддалена терапія – це дистанційне надання медичних послуг із реабілітації та/або лікування терапевтом, який персоналізує програму або завдання для конкретного пацієнта, щоб усунути виявлені порушення, досягти визначених цілей тощо. Терапію виконують за допомогою відеоконференцій, індивідуально або у групах, а також у режимі реального часу чи асинхронно офлайн (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Телереабілітацію визначено як засіб телекомунікації за допомогою прямого відео- або аудіозв'язку для здійснення реабілітаційних заходів. Доведено, що технологічні інновації допомагають усунути перешкоди для доступу до реабілітації, як-от обмеження часу та ресурсів, потреба в дотриманні терапевтичного режиму, географічні аспекти тощо (Appleby et al., 2019).

Потенційними перевагами дистанційної терапії з погляду задоволеності й мотивації пацієнтів без потреби відвідувати лікаря. Серед перешкод для її використання хворими та терапевтами – труднощі з налаштуванням і підключенням відповідного обладнання, проблеми з інтерфейсом, а також брак приватності в домашніх умовах (Yuagi et al., 2018). Додатковими бар'єрами для виконання віддаленої реабілітації є недостатнє розуміння пацієнтом терапевтичних процесів, труднощі з когнітивною обробкою або порушення зору.

Отже, слід визначити, чи годиться дистанційна реабілітація конкретному пацієнту після інсульту залежно від ситуації, що склалася, та які програми та обладнання є для нього прийнятними. Для пацієнтів, які не мають доступу до віддаленої терапії, мають бути запропоновані альтернативні варіанти візиту до лікаря.

Програми телереабілітації мають:

- бути персоналізовані відповідно до цілей і вподобань пацієнта;
- використовуватися за умови, якщо підтверджено їх суттєве значення для якнайшвидшого видужання;
- бути контрольовані та адаптовані відповідно до терапевтичного прогресу для досягнення цілей;
- передбачати зустріч із терапевтом (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Для хворих, які проходять реабілітацію після інсульту, слід оцінити їх здатність застосовувати допоміжні технології, а також адаптувати програми й обладнання на індивідуальному рівні (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Самостійна реабілітація

Самореабілітація передбачає застосування терапевтичних підходів поза клінічними умовами (Da-Silva et al., 2018). Цей варіант допомоги можна використовувати у комплексі з іншими реабілітаційними заходами для збільшення загальної тривалості, інтенсивності та ефективності терапії. Персоналізація терапевтичних програм відповідно до вподобань, потреб і клінічної ситуації пацієнта є важливою для сприяння дотриманню режиму самореабілітації (Vadas et al., 2021).

Для хворого, який переніс інсульт та може дотримуватися самостійного терапевтичного режиму (або за підтримки особи, яка здійснює догляд), доцільно розглянути можливість проведення самореабілітації (Palmer et al., 2019). Пацієнтам після інсульту слід запропонувати навчання та ресурси, які допоможуть їм здійснювати самостійну терапію на додаток до стандартної реабілітації відповідно до клінічних цілей і вподобань. Самореабілітацію варто контролювати та регулярно переглядати (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Активність пацієнтів та участь у цювальній діяльності Набуття самостійності

У хворих, які перенесли інсульт, можуть виникати труднощі з повсякденною діяльністю (як домашньою, так і суспільною), тому важливо надати рекомендації, які допоможуть їм вести повноцінне життя. Активність у повсякденному житті умовно розділяють на інструментальну та персональну. Остання стосується основних повсякденних дій, як-от умивання, одягання, купання, відвідування туалету, приймання їжі та пиття.

Після інсульту персональна активність у повсякденному житті може бути ускладненою як через фізичні, так і через когнітивні порушення, що чинять вплив на здатність пацієнта вести самостійне життя (Working Party Consensus, 2016).

Пацієнта з інсульту має оглянути лікар із відповідним досвідом щодо його безпеки та самостійності у всіх сферах повсякденного життя. Зокрема, пацієнт з обмеженнями персональної активності після інсульту має:

1. Отримати направлення до ерготерапевта, який володіє знаннями та навичками у сфері неврологічної реабілітації. Оцінювання стану пацієнта передбачає розгляд впливу прихованих порушень (як-от виконавча дисфункція, порушення зору тощо) на функціонування.
2. Пройти огляд ерготерапевта протягом 24 год після госпіталізації до інсультного відділення.
3. Отримати лікування для надання допомоги в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях (наприклад, із харчуванням, у робочій сфері) після прийняття спільного рішення ерготерапевтом та іншими фахівцями міждисциплінарної групи (Legg et al., 2006; Guideline Development Group consensus, 2023).

Крім того, пацієнту після інсульту за потреби слід запропонувати специфічне лікування, яке передбачає практику одягання для тих, хто має проблеми у цій сфері, поліпшення можливостей самообслуговування, забезпечення і навчання пацієнтів та їхніх сімей / опікунів використання обладнання, яке підвищує безпеку самостійності хворого на інсульт (Walker et al., 2011).

Харчування та вживання рідини

Зневоднення та недоїдання є поширеними явищами у стаціонарних пацієнтів з інсульту, що асоціюються з підвищеною смертністю та ускладненнями, а також гіршими функціональними і клінічними наслідками (Foley et al., 2008; Rowat et al., 2012). Погане харчування, втрата ваги, проблеми з годуванням і ковтанням можуть зберігатися протягом багатьох місяців. Високий ризик зневоднення та недоїдання після інсульту пов'язаний

із багатьма чинниками, зокрема з фізичними, соціальними та психологічними проблемами (Working Party consensus, 2016).

У пацієнтів із гострим інсульту важливо оцінити рівень гідратації за допомогою стандартизованого підходу протягом 4 год після прибуття до лікарні, а також виконувати його регулярний контроль. До того ж у таких хворих варто виконувати скринінг на ризик недоїдання (за допомогою валідованих інструментів) під час госпіталізації та принаймні щотижня після цього (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Особи із гострим інсульту, що під час госпіталізації мають низький ризик недоїдання та здатні їсти самостійно, не мають регулярно отримувати пероральні харчові добавки. Пацієнтів із ризиком недоїдання або потребою у зондовому годуванні чи модифікації режиму харчування слід скерувати до дієтолога для моніторингу та надання рекомендацій і нутритивної підтримки (NICE, 2022; Geeganage et al., 2012).

Пацієнти з інсульту, які не в змозі підтримувати належне харчування та гідратацію перорально, мають:

- бути скеровані до дієтолога для спеціалізованого оцінювання харчової поведінки, надання консультації та моніторингу;
- отримати оцінку щодо годування через назогастральний зонд протягом 24 год після госпіталізації;
- отримати годування через гастростому, якщо назогастральний зонд їм не підходить (NICE, 2023).

Особам з інсульту, які виписані з лікарні, але все ще мають проблеми з харчуванням, важливо надати план догляду для контролю частоти вживання їжі, щоб гарантувати, що вона відповідає їхнім потребам (NICE, 2017). Слід простежити, щоб у хворого після інсульту, який отримує паліативну допомогу, не було обтяжливих обмежень щодо вживання їжі та рідини, якщо вони посилюють страждання (Guideline Development Group consensus, 2023).

Континенція

Порушення функцій сечового міхура і кишківника часто виникають у гострій фазі інсульту та можуть зберігатися протягом тривалого часу. Нетримання сечі значно підвищує ризик ушкодження шкіри та утворення пролежнів. Своєю чергою, нетримання калу пов'язане з тяжчим перебігом інсульту, і його важче лікувати. Закреп є поширеним явищем, що виникає у 55% осіб упродовж першого місяця після інсульту і може погіршити нетримання сечі та/або калу (Working Party Consensus, 2016).

Пацієнти з інсульту, у яких через два тижні після епізоду зберігається порушення функції сечового міхура та/або кишківника, мають пройти повторне обстеження для визначення причини і призначення відповідної терапії прийняття за спільного рішення. План лікування має охоплювати:

- лікування встановленої причини нетримання сечі та/або калу;
- навчання осіб з інсульту та/або членів їхніх родин / доглядальників відповідним заходам, запроваджуваним у разі нетримання сечі та/або калу;
- скерування для отримання спеціалізованого лікування та поведінкової адаптації, якщо пацієнт на це здатний (Thomas et al., 2008).

Зокрема, хворим після інсульту, у яких зберігаються проблеми з випороженням кишківника, слід надати рекомендації щодо дієти, споживання рідини, регламентованого розпорядку відвідування туалету та відповідних фізичних вправ. Фахівець має розглянути структуровану програму, яка передбачає заходи з догляду за кишківником під керівництвом медсестри, навчання та надання необхідної інформації особам з інсульту та членам родини / опікунам, а також застосування ректальних проносних засобів, якщо є серйозні проблеми (NICE, 2007; Coggrave et al., 2006).

Сексуальна дисфункція

Фізичні та психологічні наслідки інсульту часто чинять негативний вплив на стосунки зі статевими партнерами. Сексуальна дисфункція, що є поширеним явищем після перенесеного інсульту, може посилити ці проблеми (Thompson, Ryan, 2009).

Після виписки та під час планових оглядів в осіб з інсульту слід цікавитися, чи мають вони сексуальні проблеми (Schmitz, Finkelstein, 2010). Якщо пацієнт скаржиться на сексуальну дисфункцію та потребує додаткової

допомоги, варто запевнити, що сексуальна активність не протипоказана і, найімовірніше, не спровокує наступного епізоду. Далі необхідно визначити проблеми, які підлягають лікуванню, зокрема оцінити еректильну дисфункцію та призначити інгібітор фосфодіестерази типу 5 (наприклад, силденафіл). Однак не рекомендовано застосовувати вказаний препарат упродовж трьох місяців після інсульту та/або до досягнення контролю артеріального тиску. У разі збереження сексуальної дисфункції пацієнт має бути скерований до фахівця, що спеціалізується на психосексуальних порушеннях (Melnik et al., 2007; Lorberboym et al., 2010).

Керування автотранспортом

Керування автомобілем особою після інсульту пов'язане з потенційними ризиками. Тому медичні працівники мають обговорити їх із пацієнтом та надати відповідні рекомендації (Working Party Consensus, 2016).

Особи після інсульту, які хочуть керувати автомобілем, мають пройти обстеження щодо абсолютних протипоказань для керування, як-от наявність епілептичних нападів, значні дефекти поля зору, зниження його гостроти або двоїння в очах. У пацієнтів після інсульту слід оцінити порушення, які можуть мати вплив на їхню відповідність вимогам водіння, зокрема з когнітивними, мовними, зоровими та моторними. Пацієнти зі стійкими порушеннями після інсульту, які планують повернутися до керування автомобілем, мають пройти детальний скринінг стану та поведінки в дорозі (Devos et al., 2011).

Повернення до роботи

Важливою метою для багатьох пацієнтів, які перенесли інсульт, є процес повернення до роботи. У середньому через рік після епізоду інсульту до робочого процесу повертаються 56% хворих (Duong et al., 2019). Серед переваг повернення до роботи – підвищення якості життя хворих, поліпшення самопочуття та сприйняття загального стану здоров'я, зменшення депресії, а також більшу самостійність і автономію (Westerlind et al., 2020).

Особам, які після перенесення інсульту бажають повернутися до роботи, необхідно:

1. Надати інформацію щодо прав, фінансової підтримки та професійної реабілітації.
2. Забезпечити підтримку для розуміння наслідків інсульту та потреб, пов'язаних із роботою.
3. Оцінити відповідні навички і компетенції, щоб визначити потенціал для повернення до роботи.
4. Рекомендувати залучитися до обговорення та прийняття рішень щодо часу і способу повернення до роботи, її характеру й обсягу.
5. Забезпечити підтримку щодо працевлаштування або професійної реабілітації відповідно до потреб (Ntsiea et al., 2015).

Уповноважені медичні працівники мають надати довідку про придатність пацієнта до роботи, що містить рекомендовані зміни щодо виконуваних завдань, робочого середовища тощо (Scott, Bondoc, 2018; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Моторне відновлення пацієнтів і фізичні наслідки інсульту

М'язова слабкість і низька кардіореспіраторна витривалість

Слабкість м'язів кінцівок і обличчя є одним із найпоширеніших порушень після інсульту, що призводить до геміплегії. М'язова слабкість чинить негативний вплив на спритність і функціонування кінцівок, рівновагу та ходьбу, а також загальну повсякденну діяльність (Preston et al., 2021).

Для пацієнтів після інсульту важливо вибрати зміцнювальні втручання на індивідуальному рівні, що збільшують фізичну силу, поліпшують активність і не призводять до збільшення спастичності (Ada et al., 2006).

Крім того, значна частка хворих ще до перенесеного інсульту мають низьку кардіореспіраторну витривалість, яка після інсульту погіршується через підвищене витрачання енергії на рухові функції та зниження активності (Tieges et al., 2015; Kramer et al., 2016). Низька кардіореспіраторна витривалість може ускладнити процес відновлення осіб з інсульту, що призводить до зменшення подальшої повсякденної діяльності та підвищення ризику рецидиву (Billinger et al., 2015).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Основним підходом для подолання м'язової слабкості та поліпшення кардіореспіраторної витривалості після інсульту є регулярне виконання структурованих вправ, як-от:

- кардіореспіраторне тренування (зазвичай ходьба або їзда на велосипеді);
- тренування з опором або силові вправи для поліпшення м'язової сили та витривалості;
- змішане тренування – поєднання кардіореспіраторних і силових вправ (Saunders et al., 2020).

Хворих після інсульту слід обстежити щодо м'язової слабкості та стану серцево-судинної системи за допомогою стандартизованого підходу. Осіб із підтверженою м'язовою слабкістю, що обмежує їхню активність, протягом 24 год після надходження до лікарні має оглянути фахівець у сфері неврологічної реабілітації (Guideline Development Group consensus, 2023).

Клініцисти мають здійснити скринінг (із застосуванням бігових доріжок, електрокардіографії та моніторингу артеріального тиску), призначити та потім контролювати програми вправ для осіб з інсультом, наприклад за допомогою тесту 6-хвилинної або човникової ходи (MacKay-Lyons et al., 2020).

Кардіореспіраторні або змішані тренування слід рекомендувати пацієнтам з інсультом, щойно їхній стан стабілізується, незалежно від віку, часу, який минув після інсульту, а також тяжкості порушень. Заняття мають тривати не менш ніж 30-40 хв 3-5 разів на тиждень упродовж 10-20 тиж. (змішані тренування – принаймні 3 дні на тиждень упродовж 20 тиж.). Вибираючи програми вправ, слід керуватися індивідуальними характеристиками, цілями та вподобаннями пацієнта (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Для осіб із порушенням дихання та ризиком розвитку пневмонії після інсульту слід розглянути запровадження тренувань дихальних м'язів за допомогою дихального тренажера, принцип роботи якого полягає у створенні опору під час вдиху, або тренажера з повітряним опором (Zhang et al., 2022).

Для пацієнтів з інсультом, які не можуть самостійно виконувати силові тренування, доцільно розглянути використання нервово-м'язової або функціональної електричної стимуляції як допоміжного засобу до фізичних вправ (MacKay-Lyons et al., 2020).

Порушення рухових функцій верхніх кінцівок

Близько у 70% пацієнтів відзначається втрата функції верхньої кінцівки після інсульту, яка надалі зберігається до 40% випадків. Патерни відновлення значною мірою залежать від вихідного ступеня функціонування руки та прохідності кортикоспінального тракту (Stinear et al., 2017).

Прогностичні інструменти для відновлення функції верхньої кінцівки у клінічній практиці, зокрема, застосовують для визначення категорії хворих, яка отримує користь внаслідок інтенсивних втручань, а також тих, хто потребує компенсаторного підходу, спрямованого на зменшення вторинних ускладнень, як-от підвипих плеча, біль і спастичність. Лікування та відновлення верхньої кінцівки із геміплегією у пацієнтів після інсульту часто триває місяці чи навіть роки і має розглядатися в контексті контролю інших проблем, серед яких порушення чутливості, сенсорного або зорового сприйняття, спастичність, проблеми з рівновагою тощо (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Основними методами відновлення функції верхньої кінцівки є:

1. **Повторювані завдання.** Відновлення верхньої кінцівки найкраще досягається за допомогою тренувань, які передбачають повторення функціональних і цілеспрямованих вправ. Процес має охоплювати допоміжні засоби та обладнання, необхідні для безпечної, інтенсивної та функціонально значущої практики (Guideline Development Group Consensus, 2023).

2. **Електростимуляція.** Цей метод використовують протягом багатьох років як допоміжний спосіб лікування моторних порушень верхньої кінцівки. Найпоширенішою є нервово-м'язова електростимуляція розгиначів зап'ястя та пальців, яка стимулює скорочення м'язів для зменшення слабкості та рухових порушень (Guideline Development Group Consensus, 2023).

3. **Стимуляція блукаючого нерва.** Ця методика спрямована на посилення ефекту тренування верхньої кінцівки

з повторюваними завданнями. Точний механізм дії такого методу до кінця не встановлений, але відомо, що він пов'язаний зі збільшенням нейропластичності (Engineer et al., 2019).

4. **Обмежено-індукована рухова терапія.** Інтенсивна поетапна практика рухів паретичної руки під час виконання функціональних щоденних завдань залишається ключовим компонентом в усіх модифікованих програмах терапії та має бути узгоджена на індивідуальному рівні (Kwakkel et al., 2015).

5. **Ментальна практика.** Цей метод передбачає уявлення регулярного здійснення рухів без фізичних спроб. Нейровізуалізаційні дослідження засвідчили, що розумове тренування сприяє нейропластичності, адже під час уявної практики та фізичної активності активуються аналогічні ділянки мозку (Di Rienzo et al., 2014).

6. **Дзеркальна терапія.** Такий підхід передбачає виконання рухів здоровою рукою зі спостереженням за дзеркальним відображенням ушкодженої кінцівки. Це створює візуальну ілюзію можливості рухати паретичною рукою. За деякими даними, метод сприяє моторній функції верхньої кінцівки завдяки активації первинної моторної кори або дзеркальних нейронів (Yang et al., 2018).

7. **Роботизована рухова терапія.** Ця методика передбачає застосування пристроїв для забезпечення пасивних, активних або резистивних рухів кінцівок і дає змогу запроваджувати тривалі періоди лікування, адаптувати та підвищити його інтенсивність завдяки повторенням (Chang, Kim, 2013).

Особам, у яких зберігається певна рухливість верхніх кінцівок після перенесеного інсульту, рекомендовано практику повторюваних завдань як основного методу реабілітації (Zhang et al., 2021). У хворих після інсульту з активним розгинанням зап'ястя щонайменше на 20° та активним розгинанням пальців ураженої руки на 10° слід розглянути застосування обмежено-індукованої рухової терапії (Abdullahi, 2018).

Для пацієнтів після інсульту з м'язовою слабкістю зап'ястя та пальців, що обмежує функціонування кінцівки, доцільною може бути функціональна електростимуляція як засіб доповнення до традиційної терапії відповідно до індивідуальних особливостей хворого. Особи з інсультом без рухливості руки або кисті мають перебувати під наглядом та в разі виникнення будь-яких змін розпочати виконання повторюваних завдань (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Дзеркальна терапія та/або ментальна практика можуть бути застосовані як доповнення до звичайних заходів реабілітації для поліпшення функції верхньої кінцівки у хворих після інсульту (Poveda-Garcia et al., 2021). Крім того, до стандартної терапії для осіб із легкою або помірною м'язовою слабкістю верхньої кінцівки після інсульту можна додати розгляд питання про черезшкірну стимуляцію блукаючого нерва (Ahmed et al., 2022).

Роботизована рухова терапія також може бути корисною для пацієнтів, які перенесли інсульт, із порушенням роботи верхньої кінцівки – для швидшого відновлення моторних функцій, бажано в контексті клінічного випробування (Takebayashi et al., 2020).

Атаксія

Атаксія виникає приблизно у 3% осіб з ішемічним інсультом та вирізняється порушенням координації кінцівок, дизартрією і ністагмом. За атаксії поширеними є проблеми з рівновагою та падіння, а також наявність дисфагії (Deluca et al., 2011).

Пацієнтів з інсультом системи кровообігу задньої частини мозку слід обстежити на наявність атаксії за допомогою стандартизованого підходу. Хворим після інсульту з підтверженою атаксією рекомендовано виконувати повторювані інтенсивні вправи для збільшення м'язової сили та поліпшення рухових функцій (Choi et al., 2018).

Порушення рівноваги

Значна частка пацієнтів після інсульту мають проблеми з рівновагою, що підвищує ризик падінь. Для таких хворих слід виконати структуроване багатфакторне оцінювання, що передбачає дослідження інших можливих причин, як-от приймання ліків, порушення зору, м'язова слабкість, вестибулярні розлади (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Особи після інсульту з порушенням рівноваги на будь-якому рівні (у положенні сидячи, стоячи, під час ходьби) мають виконувати повторювані вправи для

контролю рівноваги, наприклад вправи для м'язів тулуба, тренування на біговій доріжці, колесі, функціональні, зміцнювальні вправи, фітнес-тренування тощо (Hugues et al., 2019; Nindorera et al., 2021).

Пацієнтам після інсульту з обмеженнями тильного згинання стопи або нестабільністю гомілковостопного суглоба, що спричиняє порушення рівноваги, слід розглянути можливість використання ортезів гомілковостопного суглоба та/або функціональної електростимуляції (Scrivener et al., 2020). Хворим після інсульту, які скаржаться на проблеми з рівновагою у положенні стоячи, слід запропонувати допоміжні засоби під час ходи. Для осіб із порушенням рівноваги у положенні сидячи доцільно розглянути застосування спеціального обладнання (Johnston et al., 2021).

Ризик падінь

Пацієнти, які перенесли інсульт, схильні до високого ризику падінь на всіх етапах відновлення, що асоційовано із серйозними психологічними та фізичними наслідками (Verheyden et al., 2013).

Падіння переважно асоційовані з порушенням рівноваги та рухливості, застосуванням самопоміжних, седативними або психотропними препаратами, когнітивними розладами, депресією, падіннями в анамнезі (Xu et al., 2018).

Хворим після інсульту рекомендовано оцінити ризики падінь, зокрема фізичні, сенсорні, психологічні, фармакологічні та екологічні чинники, і в разі потреби призначити відповідне лікування. Особи з інсультом мають пройти обстеження щодо страху падінь та в разі його виявлення отримати психологічну підтримку (Working Party Consensus, 2016).

Пацієнтам із високим ризиком падінь після інсульту слід запропонувати стандартизоване оцінювання ризику переломів як частину реабілітації після інсульту. Хворим після інсульту із симптомами дефіциту вітаміну D варто призначити препарати з кальцієм та вітаміном D (NICE, 2017; SIGN, 2021).

Крім того, особам після інсульту з високою імовірністю падінь слід рекомендувати фізичну активність, що передбачає тренування балансу і координації, принаймні двічі на тиждень (Department of Health UK, 2019).

Порушення ходьби

Приблизно половина осіб, які перенесли інсульт, не можуть ходити або мають обмежену здатність до ходіння. Основою лікування є інтенсивна практика ходи, а також вправи з використанням допоміжних засобів та обладнання, необхідних для безпечної практики й мобільності хворих за повсякденної діяльності. Практика ходьби поліпшує роботу серцево-судинної системи, розвиває моторні навички, силу та витривалість (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Пацієнтів з обмеженою рухливістю після інсульту слід забезпечити відповідними засобами пересування (зокрема, колісним кріслом) і навчити користуватися ними. Також таким хворим рекомендовано виконувати регулярні фізичні вправи для поліпшення аеробної витривалості та м'язової сили, якщо немає протипоказань. Практика повторюваних завдань має бути основним підходом до реабілітації таких хворих (Scrivener et al., 2020).

Біль

Нейропатичний біль

Інсульт є однією з причин виникнення болю після ушкодження нервових тканин. Частота виникнення нейропатичного болю (НБ) в осіб з інсультом коливається від 5 до 20%, і його часто можна сплутати зі спастичністю чи втратою чутливості.

Початкова медикаментозна терапія для пацієнтів із НБ після інсульту передбачає застосування одного з таких препаратів:

- амітриптилін, починаючи з 10 мг/добу із поступовим титруванням залежно від переносимості, але не більше 75 мг/добу;
- габапентин, починаючи з 300 мг двічі на день із титруванням залежно від переносимості до максимальної дози 3,6 г на добу;
- прегабалін, починаючи зі 150 мг/добу (розподілених на дві дози; для деяких хворих може бути доцільною нижча початкова доза) із титруванням залежно від

Продовження на наст. стор.



ЕКЗИСТА

прегабалін

ЗАВЖДИ Є ВИХІД!

Прегабалін (наприклад екзиста) – вибір при лікуванні невропатичного болю²

Клінічно доведена ефективність при генералізованому тривожному розладі, епілепсії, невропатичному болю та фіброміалгії^{2, 3}

- Максимальна концентрація протягом однієї години³
- Низький ризик взаємодії³
- Лінійна фармакокінетика³



ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ¹

Склад: діюча речовина: прегабалін; Капсули тверді по 75 мг або 150 мг по 14 капсул у блистері, по 2 або 4 блистера в картонній коробці. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість (дивіться повну інструкцію). Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України UA/17002/01/01, UA/17002/01/02. Виробник АТ«Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща.
Коротка інформація для медичного застосування препарату Екзиста. Повна ін-

формація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
1. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності. Study No.PRE-BIO-01-13. Звіт за грудень 2013 року. 2. A. Szczudlik, J. Dobrogowski, J. Wordliczek Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego:przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego Ból 2014, Tom 15, Nr 3, s. 8-21. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Екзиста.


ADAMED
Для Родини



Початок на стор. 14

переносимості, але не більше 600 мг/добу (розподілені на дві дози).

Якщо особи з НБ після інсульту не досягають задовільного зменшення болю за допомогою лікування препаратом у максимально переносимій дозі, слід розглянути можливість призначення іншого медикаменту або його комбінації з початковим препаратом. Так, якщо на першому етапі терапії пацієнт приймав амітриптилін, слід перейти на прегабалін або їх комбінацію. У разі якщо спочатку був призначений габапентин, необхідно змінити на прегабалін. Якщо ж хворий спершу застосував прегабалін, доцільно перейти на амітриптилін чи їхню комбінацію.

Пацієнти із НБ мають проходити регулярне оцінювання, зокрема, фізичної та психологічної сфер, побічних ефектів, впливу на спосіб життя, сон та активність, а також подальшої потреби у медикаментозному лікуванні. У разі досягнення зменшення болю терапію слід продовжувати та розглядати поступове зниження дози препарату з часом, якщо поліпшення стану хворого є стійким (NICE, 2020; Wiffen et al., 2013).

Скелетно-м'язовий біль

Скелетно-м'язовий біль є дуже поширеним явищем у пацієнтів, які перенесли інсульт. Тривала нерухомість може спричинити виникнення болю і загострити наявні раніше захворювання опорно-рухового апарату, як-от остеоартрит.

Для осіб після інсульту зі скелетно-м'язовим болем рекомендоване фармакологічне лікування знеболювальними препаратами. Доцільно розглянути застосування парацетамолу, місцевих нестероїдних протизапальних препаратів або черезшкірної електростимуляції нервів, перш ніж додавати опіоїдні анальгетики (NICE, 2022; Working Party Consensus, 2016).

Геміплегічний біль у плечі

Підвивих плеча за геміплегії розвивається у 30-65% осіб з інсультом і часто пов'язаний зі слабкістю верхніх кінцівок, підвивихом плечового суглоба та обмеженим діапазоном рухів плеча (Kumar et al., 2022). Лікування підвивиху плеча є пріоритетом для оптимізації відновлення моторних функцій верхньої кінцівки, зменшення спастичності та болю (Adey-Wakeling et al., 2016).

У пацієнтів після інсульту, яких турбує біль у плечі, слід:

- оцінити причини (зокрема проблеми з опорно-руховим апаратом, підвивих і спастичність) та призначити відповідне лікування;
- регулярно контролювати ступінь болю за допомогою валідованого інструменту його оцінювання;
- застосовувати профілактичні заходи;
- призначити знеболювальні засоби (Working Party consensus, 2016).
- Для осіб із болем у плечі після інсульту використання внутрішньосуглобових ін'єкцій стероїдів доцільне лише за наявності запального артрити (Rah et al., 2012).

Спастичність і контрактури

На спастичність страждають до 40% пацієнтів зі значною м'язовою слабкістю після інсульту, яка у 15% випадків призводить до інвалідності. Спастичність пов'язана з виникненням болю, контрактур та інших рухових порушень (Glaess-Leistner et al., 2021).

Контрактури часто виникають у кінцівках пацієнтів після інсульту, у яких є спастичність, та можуть перешкоджати таким діям, як миття чи одягання, обмежувати здатність сидіти в колісному кріслі чи рухатися.

Пацієнтів із м'язовою слабкістю після інсульту необхідно обстежити щодо наявності спастичності як причини болю, чинника, що обмежує рухову активність, а також як чинника ризику розвитку контрактур. Хворі зі спастичністю після інсульту мають перебувати під наглядом для визначення ступеня тяжкості й ефективності доступних заходів для зменшення спастичності, як-от позиціонування, пасивні / активні рухи (із моніторингом діапазону рухів і зміною функції) та/або контроль болю (Royal College of Physicians et al., 2018; Working Party Consensus, 2016).

Для осіб після інсульту, які страждають на стійку або прогресувальну фокальну спастичність із 1-2 зонами ураження, слід розглянути внутрішньом'язове введення ботулотоксину. Лікування має супроводжуватися реабілітаційною терапією та/або шинуванням або

гіпсуванням протягом 12 тиж. після ін'єкції. Досягнення мети щодо зменшення спастичності слід оцінювати через 3-4 міс. після введення ботулотоксину і планувати подальше лікування залежно від відповіді пацієнта.

Хворим із генералізованою або дифузною спастичністю після інсульту слід запропонувати застосування міорелаксантів (як-от баклофен, тизанідин) і контролювати побічні реакції, зокрема седативний ефект і посилення слабкості. Комбінації антиспастичних препаратів мають призначати лише фахівці з досвідом лікування спастичності (Gracies et al., 2015).

У пацієнтів після інсульту з підвищеним тонусом, що зменшує пасивні або активні рухи в суглобі, необхідно спершу оцінити діапазон пасивних рухів суглоба. Застосування шинування або гіпсування доцільно розглянути лише після індивідуального оцінювання та під наглядом відповідного кваліфікованого персоналу. Для осіб зі спастичністю верхніх або нижніх кінцівок після інсульту використання електричної стимуляції не рекомендовано (Johnston et al., 2021).

Хворі, які перенесли інсульт та мають високий ризик формування контрактури, мають перебувати під наглядом для виявлення проблемної спастичності та запровадження відповідних втручань, щоб запобігти виникненню ураження шкіри, болю, значних проблем із гігієною, одяганням тощо (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Постінсультна втомлюваність

За оцінками, на постінсультну втомлюваність страждають від 35 до 92% пацієнтів з інсультом (Duncan et al., 2012). Постінсультна втомлюваність вирізняється непропорційним відчуттям постійної втоми, браком енергії та більшою, ніж зазвичай, потребою у відпочинку (Lancot et al., 2020).

Вона може мати серйозний вплив на життя осіб після інсульту, зокрема їх повернення до роботи, мобільність, фізичну активність, настрій, когнітивні функції та соціальну поведінку (Worthington et al., 2017).

Пацієнтів з інсультом слід обстежити щодо наявності постінсультної втомлюваності, зокрема чинників, що можуть прискорити або посилити її (як-от депресія, тривога, розлади сну, біль). Час для проведення огляду – при виписці з лікарні, через 6 міс. і надалі щорічно. Крім того, таким хворим слід якомога раніше надати відповідну інформацію про постінсультну втомлюваність і пояснити, як їй запобігти та як контролювати (Lancot et al., 2020). Особи з постінсультною втомлюваністю мають бути залучені до прийняття рішень щодо стратегій лікування залежно від їхніх індивідуальних потреб, особливостей і цілей (Ablewhite et al., 2022).

Дисфагія

Дисфагія є досить поширеним станом після гострого інсульту із частотою від 40 до 78%. Більшість пацієнтів із дисфагією після інсульту одужують, але у певній частині через 6 міс. зберігаються стійке порушення ковтання та аспірація, а деякі хворі, особливо з ураженням стовбура головного мозку, мають хронічні серйозні труднощі з ковтанням (Mann et al., 1999).

Затримка скринінгу та оцінювання порушення ковтання в осіб після інсульту пов'язана з підвищеним ризиком розвитку пневмонії. Тому хворі, які перенесли гострий інсульт, мають бути обстежені щодо можливості ковтати протягом 4 год після прибуття до лікарні та перед прийманням їжі, рідини або ліків (Bray et al., 2017).

Для пацієнтів з утрудненим ковтанням після гострого інсульту слід:

- розглянути альтернативні варіанти вживання рідини;
- виконати повне спеціалізоване оцінювання функції ковтання протягом 24 год після госпіталізації;
- розглянути можливість годування через назогастральний зонд упродовж 24 год;
- забезпечити достатню гідратацію, харчування та приймання ліків альтернативними способами (NICE, 2022).

У хворих після інсульту з підозрою на аспірацію або тих, хто потребує зондового годування чи модифікації харчування, необхідно розглянути виконання інструментального дослідження (як-от відеофлюороскопія або фіброоптичне ендоскопічне оцінювання ковтання) (Kertscher et al., 2014). Крім того, для осіб із післяінсультною дисфагією може бути доцільною нервово-м'язова електростимуляція як доповнення до поведінкової реабілітації (Zhao et al., 2022).

Годування через гастростому в пацієнтів з інсультом слід розглянути за неможливості приймання їжі через

назогастральний зонд. Також годування через гастростому вважається необхідним у довгостроковій перспективі, якщо хворі нездатні ковтати їжу та рідину протягом 4 тиж. від початку інсульту (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Психологічні наслідки інсульту**Загальні аспекти**

Діагностування та лікування когнітивних порушень і розладів настрою у хворих, які перенесли інсульт, слід розглядати на всіх етапах мультидисциплінарної допомоги. Адже вони пов'язані з негативними післяінсультними наслідками, серед яких тривале перебування у лікарні та зниження самостійності пацієнтів, а також із підвищеною смертністю (Gillham, Clark, 2011).

У хворих після інсульту можуть спостерігатися розлади різного ступеня, як-от:

- легкі порушення;
- помірні розлади, що чинять вплив на повсякденну діяльність або участь у реабілітації;
- серйозні або стійкі психологічні проблеми, що мають значний вплив на безпеку чи прийняття рішень.

Після проходження скринінгу особи з когнітивними порушеннями після інсульту та члени їхніх родин / опікуни мають отримати відповідну допоміжну інформацію щодо наявних проблем, наслідків і рекомендованого терапевтичного підходу. До того ж слід розглянути необхідність залучення таких хворих до програм кардіореспіраторних тренувань середньої інтенсивності для поліпшення когнітивних функцій як частини загального підходу до лікування, що передбачає також нейропсихологічне оцінювання та втручання (Lin et al., 2022).

Апраксія

Апраксія являє собою труднощі з виконанням цілеспрямованих завдань через порушення концептуальної здатності до організації дій. Особи з апраксією часто мають проблеми з правильним використанням предметів у щоденному житті, одяганням або приготуванням їжі, попри достатню чутливість та адекватні рухи кінцівок (Working Party Consensus, 2016).

У пацієнтів із труднощами виконання повсякденних дій після інсульту слід оцінити наявність апраксії за допомогою стандартизованих інструментів. Хворим з апраксією після інсульту та членам їхніх родин / опікунам слід пояснити особливості цього порушення та його впливу на функціонування, а також запропонувати відповідну терапію (Vanbellingen et al., 2011).

Порушення концентрації та уваги

Порушення концентрації та уваги є поширеним явищем після інсульту, особливо впродовж перших кількох днів і тижнів, але також може зберігатися тривалий час. Ці проблеми призводять до розвитку підвищеної втомлюваності, порушень настрою та труднощів із самостійним життям (Working Party Consensus, 2016).

У пацієнтів, які після інсульту не можуть зосередитися або легко відволікаються, слід оцінити наявність порушення концентрації та уваги за допомогою стандартизованих методик.

Особам із розладами уваги після інсульту та членам їхніх сімей / доглядальникам необхідно надати роз'яснення щодо наявних проблем та запропонувати відповідні втручання (Loetscher, Lincoln, 2013).

Порушення пам'яті

Суб'єктивні проблеми з пам'яттю є дуже поширеними після інсульту. Дефіцит пам'яті може призвести до довшого перебування хворого у лікарні, негативних наслідків, підвищення ризику для особистої безпеки тощо (Working Party Consensus, 2016).

У разі виявлення порушень пам'яті в осіб після інсульту, що ускладнює реабілітацію, необхідно:

- надати інформацію про порушення пацієнтам і членам родини / опікунам;
- оцінити наявність чинників, що піддаються лікуванню, або супутніх чинників, як-от делірій, гіпотиреоз;
- визначити профіль порушеної та збереженої пам'яті, зокрема з впливом інших когнітивних проблем, наприклад розладу уваги;
- скорегувати відповідний догляд і терапію;
- навчити компенсаторних технік, щоб зменшити можливі проблеми з пам'яттю (наприклад, використання електронних нагадувань або письмових контрольних списків) (Das Nair, Lincoln, 2012).

Порушення виконавчої функції

Синдром порушення виконавчої функції призводить до труднощів із розв'язанням проблем, плануванням, організацією і контролем поведінки тощо. Осіб після інсульту, які здатні адекватно виконувати складні дії, але мають певні проблеми з контролем поведінки, слід обстежити щодо наявності порушень виконавчої функції. Пацієнтів із виявленими порушеннями виконавчої функції та обмеженням активності після інсульту слід навчити компенсаторних методикам, зокрема із внутрішніми / зовнішніми стратегіями та структурованим зворотним зв'язком щодо виконання функціональних завдань (Chung et al., 2013; Working Party Consensus, 2016).

Інтелектуальні порушення

У пацієнтів після інсульту важливо оцінити наявність інтелектуальних порушень, що можуть мати вплив на здатність розуміти, зберігати та обробляти інформацію, а також висловлювати власну думку і бажання під час прийняття конкретних рішень. У разі виявлення інтелектуальних порушень в осіб після інсульту спеціалізована мультидисциплінарна команда має надавати відповідну інформацію та рекомендації хворим і членам родини / опікунам (Working Party Consensus, 2016).

Розлади сприйняття

Розлади сприйняття, що досить часто виникають у пацієнтів після інсульту, охоплюють порушення усвідомлення, розпізнавання, розрізнення та орієнтації. Вони можуть чинити вплив на будь-яку сенсорну модальність, але найбільш широко вивченим є зорове сприйняття, зокрема зорова агнозія (порушення розпізнавання предметів).

Осіб, які перенесли інсульт і мають труднощі сприйняття, необхідно обстежити за допомогою стандартизованих заходів. У хворих з агнозією після інсульту слід оцінити стан та адаптувати навколишнє середовище для зниження потенційних ризиків і поліпшення їхньої самостійності. Пацієнтам доцільно запропонувати перцептивні втручання, як-от функціональні тренування, сенсорна стимуляція, практика повторення завдань тощо (Bowen et al., 2011; Working Party Consensus, 2016).

Синдром ігнорування

Синдром неглекту, або ігнорування, – нейропсихологічний стан, який інколи розвивається у хворих після інсульту, при цьому вони зазвичай не підозрюють про наявне порушення. Воно виражається в ігноруванні половини тіла та/чи простору з боку, протилежного ураженій півкулі головного мозку, а також у зниженій здатності обробляти інформацію.

Для поведінкових симптомів характерне зіткнення з предметами або читання лише одного боку сторінок у газетах чи книгах. Сенсорне ігнорування може виникати в осіб після інсульту зі зниженням відчуття дотику, пропріоцепції або рухів у кінцівці, попри наявність відчуття (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Особи з інсульту, який уражає невідомі півкулю головного мозку, входять до групи ризику порушення сприйняття простору на контралатеральному боці й мають пройти стандартизоване оцінювання клінічного стану.

Пацієнтам із синдромом ігнорування після інсульту необхідно:

- навчити компенсаторних стратегій, щоб зменшити вплив розладу на щоденну діяльність;
- запропонувати втручання, спрямовані на зменшення функціонального впливу порушення сприйняття простору (серед яких тренування зорового сканування, активація кінцівок, сенсорна стимуляція, дзеркальна терапія, гальванічна вестибулярна стимуляція, транскраніальна магнітна стимуляція тощо) (Bowen et al., 2013).

Тривога, депресія та психологічний дистрес

Афективні розлади дуже часто виникають у пацієнтів, які перенесли інсульт. За даними опитування у Великій Британії, три чверті осіб після інсульту мали принаймні одну проблему психічного характеру, серед яких 44% – тривогу або депресію, 42% – перепади настрою, 47% – зниження впевненості у собі та 16% – суїцидальні наміри (Stroke Association, 2020).

Важливо своєчасно виконати всебічне оцінювання хворих після інсульту, щоб визначити, що лежить в основі

їхніх психологічних розладів, і скорегувати відповідні реабілітаційні заходи (Taylor-Rowan et al., 2019).

Осіб з інсульту необхідно регулярно обстежувати на наявність тривоги та депресії за допомогою стандартизованих інструментів, а результати слід враховувати під час вибудовування тактики підтримки та лікування. Під час діагностування й терапії пацієнтів із розладами настрою після інсульту клініцисти мають зважати на такі важливі чинники, як тип інсульту, психологічний анамнез, когнітивний чи мовний дефіцит, швидка втомлюваність тощо.

Хворих після інсульту із суїцидальними ідеями (або з їх наявністю в анамнезі) слід скерувати до фахівця у галузі психіатрії для оцінювання та контролю ризиків і негайного надання відповідної терапії. Особам після інсульту зі значним ризиком тривожних розладів чи депресії рекомендовано психотерапію, яка може охоплювати мотиваційне інтерв'ю, когнітивно-поведінкову терапію, практику розв'язання проблем або терапію прийняття та відповідальності, за наявності достатніх когнітивних і мовних навичок (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Для пацієнтів після інсульту з метою профілактики депресії призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну можна розглянути тоді, коли інші профілактичні заходи не підходять (наприклад, в осіб із серйозними когнітивними або мовленнєвими порушеннями), або ймовірність розвитку депресії є високою. Зважаючи на баланс ризику та користі згаданих препаратів, слід враховувати можливість посилення побічних ефектів (як-от судороги, перелом стегна) (Allida et al., 2020). У хворих з афазією та зниженням настрою після інсульту доцільно розглянути проведення індивідуальної поведінкової терапії (Thomas et al., 2013).

Для пацієнтів, які страждають на тривожні розлади після інсульту, можна розглянути призначення медикаментозного лікування після спільного обговорення з клініцистом і хворим несприятливих явищ та альтернативних підходів до терапії, зокрема з психологічними втручаннями. В осіб з депресивними або тривожними розладами після інсульту, що лікуються антидепресантами, важливо спостерігати за ефективністю та побічними реакціями протягом перших 6 тиж.

У разі підтвердженої користі лікування має тривати щонайменше 4 міс. після початкових результатів. Якщо через 6 тиж. стан пацієнта не поліпшився, слід перевірити прихильність до терапії, перш ніж розглядати питання про збільшення дози, перехід на інший антидепресант або альтернативні нефармакологічні втручання (Guideline Development Group Consensus, 2023; NICE, 2022).

Апатія

Апатія виникає приблизно у третини осіб з інсульту і має негативний вплив на функціональні результати (Tau et al., 2021). У пацієнтів з інсульту, у яких спостерігається стійке зниження мотивації, цілеспрямованої поведінки або емоційної чутливості, що позначається на участі у реабілітації чи функціональному відновленні, апатію слід розглядати разом з іншими когнітивними порушеннями та розладами настрою.

У хворих з апатією після інсульту доцільно переглянути цілі реабілітації, щоб переконатися, що вони відображають їхні пріоритети, уподобання та цілі.

Під час ведення пацієнтів з апатією після інсульту варто використовувати мультидисциплінарний підхід із залученням клінічного психолога / нейропсихолога, особливо якщо симптоми є тяжкими чи стійкими, для ефективної реабілітації та терапії (Guideline Development Group Consensus, 2023).

Вплив інсульту на комунікацію та мовлення

Афазія

Афазія вражає приблизно третину осіб з інсульту і може чинити значний вплив на життя пацієнтів та членів їхніх родин / доглядальників.

Мовні втручання передбачають два основні підходи:

- 1) заходи щодо багатьох аспектів використання мови, які застосовують кваліфіковані фахівці (наприклад, логопеди);
- 2) цифрова терапія, що здійснюється за допомогою комп'ютерів, мобільних пристроїв, зокрема застосунків, що зазвичай націлені на певний аспект мовної функції (наприклад, здатність вимовляти конкретні слова).

Пацієнтів після інсульту має обстежити логопед на наявність афазії, щоб діагностувати проблему,

розробити та реалізувати відповідну програму лікування.

Особам із підтвердженою афазією слід надати доступ до комунікаційних засобів відповідно до їхніх потреб, цілей та вподобань, а також оцінити здатність користуватися допоміжними технологіями і призначити відповідну терапію. Також таким хворим доцільно запропонувати доступ до соціальних заходів і груп підтримки (Braley et al., 2021; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Дизартрія

Дизартрія є неврологічним руховим порушенням, що пов'язане з проблемою контролю м'язів, які відповідають за мовлення. Дизартрія поширена на ранніх стадіях інсульту та часто поєднується з дисфагією.

Осіб із нечіткою або нерозбірливою мовою після інсульту має обстежити логопед. Для пацієнтів із підтвердженою дизартрією після інсульту, яка обмежує спілкування, слід навчити прийомів поліпшення чіткості мовлення, а також розглянути можливість застосування компенсаторних і допоміжних комунікаційних методів (Working Party Consensus, 2016).

Апраксія мовлення

У деяких пацієнтів після інсульту розвивається апраксія мовлення – специфічне порушення здатності планувати та виконувати орально-рухові завдання. Осіб, які мають значні труднощі з артикуляцією слів після інсульту, слід перевірити щодо апраксії мовлення та призначити відповідну терапію, щоб максимізувати вимову ключових слів для поліпшення розбірливості мовлення. У хворих після інсульту із серйозними труднощами спілкування, але хорошими когнітивними та мовними функціями необхідно розглянути застосування альтернативних чи допоміжних комунікаційних методів для компенсації обмеженого мовлення (Connell et al., 2008; Working Party Consensus, 2016).

Сенсорні розлади після інсульту

Порушення чутливості

За деякими оцінками, у $\leq 80\%$ осіб відбувається втрата чутливості або зниження різних соматичних відчуттів – дотику, пропріоцепції чи болю (Doyle et al., 2010). Осіб, які перенесли інсульт, слід обстежити щодо змін чутливості та, якщо вони є, оцінити сенсорні порушення за допомогою стандартизованих інструментів. Хворим із втратою чутливості після інсульту варто пояснити, як уникати травмувань уражених частин тіла. Методи щодо поліпшення сенсорної чутливості можуть бути пасивними (із використанням електричної стимуляції) або активними, що передбачають повторюваний вплив різних стимулів, як-от текстура, температура тощо (Connell et al., 2008; Working Party Consensus, 2016).

Порушення зору

Проблеми із зором після інсульту є дуже поширеними у пацієнтів після інсульту. За даними Rowe et al. (2020), 58% осіб з інсульту мають порушення зору, при цьому до половини з них є безсимптомними. Серед розладів органів зору – зміна гостроти чи зменшення поля зору, як-от геміанопія, обмеження рухів очей, що спричиняє диплопію, ністагм, розмитість зору та погане сприйняття глибини (NICE, 2013; Herworth et al., 2015).

Пацієнти з інсульту мають пройти скринінг щодо візуальних змін із використанням стандартизованого підходу. Особам із дефектами поля зору або обмеженням рухів очей після інсульту слід надати корисну інформацію, підтримку та рекомендації від ортоптика та/або офтальмолога. Хворих із виявленим порушенням зору після інсульту має обстежити ерготерапевт, щоб оцінити здатність пацієнта самостійно виконувати функціональні завдання, його впевненість і безпеку (Working Party Consensus, 2016).

Мультидисциплінарні програми лікування слід розробляти разом з ортоптистом, вони мають уміщувати відновлювальні та компенсаторні підходи для максимальної безпеки й самостійності пацієнтів відповідно до їхнього клінічного стану, цілей і вподобань (Pollock et al., 2019; Guideline Development Group Consensus, 2023).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.strokeguideline.org

Початок на стор. 20

та профілактичну ефективність за БАР, однак вони недостатньо відповідають критеріям для СН. Проте вони можуть бути корисними переважно як засіб доповнення до СН, для підвищення їхньої ефективності та лікування психічних і супутніх соматичних захворювань.

Атипіві антипсихотики*Азенапін*

Азенапін є терапевтично ефективним за манії та, ймовірно, депресії. Зокрема, продемонстровано хорошу ефективність і переносимість препарату для лікування манії у дозуваннях 10–20 мг/добу (Vita et al., 2013).

У настановах Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT) азенапін розглядають як один із цінних препаратів для лікування манії (Yatham et al., 2018).

Терапевтичний ефект препарату також було підтверджено у деяких пацієнтів із біполярною депресією (El-Mallakh et al., 2020). За даними рандомізованого контрольованого плацебо дослідження, азенапін запобігав як епізодам манії, так і депресії (Szegedi et al., 2018). Однак це дослідження тривало лише пів року, що недостатньо для відповідності другому критерію СН, який передбачає тривалість лікування щонайменше протягом року.

Зипразидон

Зипразидон ефективний і добре переноситься при лікуванні пацієнтів із манією (Potkin et al., 2005). Однак наразі бракує досліджень щодо ефективності монотерапії зипразидоном для підтримувального лікування за БАР. Додавання зипразидону до монотерапії літієм або вальпроатом підвищувало користь лікування під час 6-місячного спостереження (Bowden, 2011).

Паліперидон

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні паліперидон пролонгованої дії (ER) перевершував плацебо за лікування манії (Verwaerts et al., 2012). У пацієнтів із БАР I типу паліперидон ER запобігав епізодам манії, але не депресії, проте дизайн цього дослідження не дає змоги зробити висновок щодо всієї групи пацієнтів із БАР (Verwaerts et al., 2012).

Карипразин

Карипразин, АП третього покоління, був терапевтично ефективним за манії та біполярної депресії. У межах подвійних сліпих контрольованих плацебо досліджень було продемонстровано ефективність карипразину в пацієнтів з епізодами гострої та змішаної манії; також він був ефективним і добре переносився за біполярної депресії. Тому Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA, 2019) схвалило карипразин для лікування пацієнтів із біполярною депресією (Calabrese et al., 2015; Tohen et al., 2021). Проте нині бракує даних щодо підтримувальної монотерапії карипразином у пацієнтів із БАР.

Брексспіразол

Ефективність брекспіразолу описано за гострої біполярної манії та за біполярної депресії (Vieta et al., 2021; Brown et al., 2019). Бракує досліджень щодо ефективності брекспіразолу для підтримувальної терапії у пацієнтів із БАР.

Луматеперон

Луматеперон (42 мг/добу) сприяв значущій редукції симптомів депресії у пацієнтів із БАР I і II типу (Calabrese et al., 2021). Досліджень щодо ефективності застосування луматеперону для лікування манії та за підтримувальної терапії у пацієнтів із БАР не виконували.

Протинападіві засоби*Топірамат*

ПЕП топірамат вважали доволі дієвим препаратом для стабілізації настрою на підставі повідомлень про його антиманіакальний ефект за монотерапії або як додаткового препарату (Grunze et al., 2001; Chengappa et al., 1999). Однак дані Кокранівського аналізу не підтвердили це повністю (Pigott et al., 2016).

Тривалих досліджень монотерапії топіраматом для підтримувального лікування за БАР не виконували. В одnorічному дослідженні топірамат як додатковий засіб сприяв значущому зменшенню частоти нових епізодів манії та депресії (Lykougas and Hatzimanolis, 2004).

Хоча топірамат не відповідає критеріям СН, як допоміжний засіб він може бути корисним у пацієнтів для зменшення набору ваги, за алкогольної залежності та за деяких тривожних розладів в осіб із БАР (McElroy et al., 2007; Fluyau et al., 2023; Van Ameringen et al., 2004).

Габапентин

Спроби застосування габапентину за БАР здебільшого стосувалися додаткової терапії. Ефективність застосування препарату може бути зумовлена одночасним впливом на тривожність та супутнє зловживання алкоголем (Regugi et al., 2002). Результати одnorічного подвійного сліпного контрольованого плацебо дослідження підтвердили профілактичний ефект габапентину (як додаткового препарату) щодо симптомів манії та депресії (Vieta et al., 2006).

До того ж габапентин як допоміжний засіб може підвищувати терапевтичну та профілактичну ефективність СН, ймовірно, переважно у пацієнтів із супутньою тривожністю і зловживанням алкоголем.

Прегабалін

Прегабалін є активним метаболітом габапентину, його застосування у психіатричній практиці було зумовлено терапевтичною дією за генералізованого тривожного розладу (ГТР). Рідше прегабалін, ніж габапентин, використовують за БАР. Здебільшого прегабалін є засобом додаткової терапії. Зокрема, повідомлялося про успішне застосування прегабаліну як доповнення до кветіапіну при лікуванні гострої манії (Oulis et al., 2009).

Отримано багатонадійні результати відкритого дослідження з ефективності прегабаліну як додаткового засобу для невідкладного та підтримувального лікування 58 амбулаторних пацієнтів із резистентним до терапії БАР. Не виявлено ані серйозних побічних ефектів, ані несприятливої взаємодії препарату з іншими СН (Schaffer et al., 2013). Хоча прегабалін не відповідає критеріям СН, його можна розглядати як допоміжний засіб для лікування та профілактики БАР, особливо у пацієнтів із коморбідним ГТР.

Мемантин

Мемантин є прокогнітивним препаратом, який діє переважно через глутаматергічний N-метил-D-аспартатний (NMDA)-рецептор. За даними дослідження останніх десятиліть, препарат може бути використаний як допоміжний засіб для лікування та профілактики афективних розладів.

У разі резистентного до лікування БАР приймання мемантину як додаткового засобу сприяло клінічно значущому антиманіакальному ефекту і стабілізації настрою (що зберігалися через 3 роки) за гарного профілю безпеки та переносимості (Koukouroulos et al., 2012; Serra et al., 2015).

Також описано антидепресивний ефект додаткового застосування мемантину в пацієнтів із БАР (Krzystanek et al., 2021). Як і згадані вище ПЕП, мемантин не відповідає критеріям СН як засобу монотерапії, проте його можна розглядати

як допоміжний препарат для лікування та профілактики БАР, особливо в пацієнтів із когнітивними проблемами.

Запобігання рецидивам епізодів манії та депресії — основна властивість стабілізаторів настрою

Як зазначають дослідники СН притаманні чотири ефекти: 1) «не погіршення стану»; 2) «негайна дія»; 3) «профілактичний ефект»; 4) «дія на випередження» (Marchionatti et al., 2003).

Зокрема, J. K. Rybakowski основним вважає профілактичний ефект. Так, згідно з вимогами автора щодо профілактики рецидивів манії та/або депресії за тривалого приймання СН, препарат слід призначати як монотерапію та виконувати дослідження щонайменше протягом року.

«Дія на випередження» може передбачати додаткові переваги профілактичного лікування; однак цей термін лишається недостатньо визначеним (Malhi et al., 2018).

Власне, запобігання рецидивам афективних епізодів є одним із найважливіших ефектів СН, що підтверджено 60-річним клінічним досвідом їх використання. Частка пацієнтів із БАР, у яких монотерапія літієм сприяє повному усуненню рецидивів, становить до 30% (Rybakowski et al., 2001). Схожі показники можна отримати для інших СН, хоча клінічні характеристики пацієнтів можуть бути специфічними для кожного препарату. Як приклад може бути хороша відповідь на клозапін, оланзапін або ламотриджин (Rybakowski, 2022; Tohen et al., 2006; Passmore et al., 2003).

Більшість хворих на БАР для отримання оптимального профілактичного ефекту потребують застосування комбінованої терапії СН. Для комбінації атипівих АП із літієм або вальпроатом продемонстровано кращий профілактичний ефект, ніж за монотерапії кожним із цих препаратів та комбінації літію і вальпроату (Tohen et al., 2004; Suppes et al., 2013; Marcus et al., 2011; Geddes et al., 2010).

Японські дослідники виконали метааналіз щодо профілактичної ефективності багатьох комбінацій із СНПП та СНДП у пацієнтів із БАР (Kishi et al., 2021). Арипіпразол, азенапін, оланзапін, паліперидон і рисперидон LAI мали вищу ефективність, ніж плацебо, для профілактики рецидивів будь-якого епізоду манії / депресії. Комбінація АП із літієм або вальпроатом (LIT/VAL) була кращою, ніж LIT/VAL + плацебо (за винятком оланзапіну) для такої профілактики. Дія комбінації луразидону і кветіапіну з LIT/VAL була кращою, ніж LIT/VAL + плацебо, для профілактики депресії. Вплив комбінації арипіпразолу і кветіапіну з LIT/VAL перевершив плацебо + LIT/VAL щодо профілактики манії, тоді як комбінації луразидону і кветіапіну з LIT/VAL були ефективнішими за плацебо + LIT/VAL щодо частоти припинення терапії з усіх причин (Tohen et al., 2004).

За класифікацією психотропних препаратів, відомою як Номенклатура на основі нейронауки (NbN), літієм є модулятором ферментів, а вальпроати та карбамазепін — блокаторами каналів (Zohar et al., 2015).

Останній нині також застосовують як засіб доповнення до СНДП ламотриджину і до «недостатньо ефективних» СН, як-от габапентин і прегабалін. Як антагоністи дофамінової та серотонінової систем визначаються більшість СНДП (клозапін, оланзапін, рисперидон, луразидон), а також «недостатньо ефективні» СН (азенапін, паліперидон, зипразидон).

СНДП арипіпразол вважається частковим агоністом і антагоністом дофамінергічної та серотонінергічної систем, подібно до брекспіразолу та карипразину, що мають статус «недостатньо ефективних» СН. Власне, СНДП кветіапін визначається як мультимодальний засіб (на кшталт «недостатньо ефективного» СН луматеперону). Два «недостатньо ефективні» СН

топірамат і мемантин є такими, що діють переважно на глутаматергічну систему, причому мемантин належить до антагоністів NMDA-рецепторів.

Довготривале застосування СН

Рекомендації щодо довготривалого застосування СН (2022) у пацієнтів із БАР, розроблені автором цього огляду, можливо, вони не будуть застосовані на міжнародному рівні, проте більшість із них подібні до настанов CANMAT, Міжнародної колегії нейропсихіофармакології (CINP) і Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP) (Yatham et al., 2018; Fountoulakis et al., 2017; Grunze et al., 2012).

Ці рекомендації передбачають як монотерапію, так і комбіновану терапію для пацієнтів із БАР I та II типу. Серед можливих комбінацій за різних клінічних ситуацій літій є препаратом вибору за «класичної» форми БАР I із помірною частотою епізодів, чіткими періодами ремісії та без значної патології центральної нервової системи. За неоптимального ефекту через рік рекомендовано додати другий СНПП або СНДП. У разі переважання епізодів манії слід використовувати оланзапін, особливо після відмінного терапевтичного ефекту за такого епізоду. За слабого ефекту після року терапії рекомендовано застосовувати комбінацію з одним із СНПП. У разі побічних ефектів оланзапіну (як-от надмірне збільшення маси тіла) препарат можна замінити на кветіапін або арипіпразол. У пацієнтів, які страждають на БАР I типу з домінуванням депресивних епізодів, рекомендовано призначити ламотриджин або кветіапін. За неоптимального ефекту — комбінацію ламотриджину або кветіапіну із СНПП, переважно з літієм, або ламотриджину з кветіапіном. У разі захворювання з атипівими ознаками (змішані епізоди; маячні розлади, що не відповідають афекту; коморбідні тривожні розлади) як препарати першого вибору рекомендовано ПЕП (вальпроати, карбамазепін або ламотриджин).

Вибір препарату може ґрунтуватися на клінічних характеристиках пацієнта. Застосування літію слід розглядати для кожного пацієнта з високим ризиком суїциду. Лікар-психіатр має оцінити цей ризик на підставі сімейної історії суїцидів, попередньої суїцидальної поведінки пацієнта, його поточної життєвої ситуації та наявного клінічного стану. У разі виявлення структурних змін головного мозку (за даними магнітно-резонансної / комп'ютерної томографії, електроенцефалографії) рекомендовано ПЕП першого покоління (вальпроати, карбамазепін або окскарбазепін) або другого покоління (ламотриджин). За змішаних маніакальних станів найкращий ефект чинять ПЕП (вальпроат, карбамазепін) або АП, які є СН (оланзапін, клозапін, кветіапін).

У разі виникнення змішаних депресивних станів літій, ламотриджин або кветіапін рекомендовано як засіб монотерапії або в комбінації. За коморбідних тривожних розладів слід розглянути можливість застосування ламотриджину або комбінації СН із габапентином / прегабаліном.

Пацієнтам, які зловживають алкоголем або психоактивними речовинами, можна рекомендувати ПЕП першого або другого покоління, а також деякі атипіві АП (клозапін, кветіапін), додатково — габапентин. Комбінацію з мемантином можливо призначити за когнітивних проблем. Щодо збільшення маси тіла серед СНПП найбільш нейтральним є карбамазепін, а серед СНДП — арипіпразол і ламотриджин.

Отже, застосування СНПП та СНДП може забезпечити ефективне довготривале лікування пацієнтів із біполярним афективним розладом.

UA-QUET-PUB-122023-021

Підготувала **Наталія Купко**

Фармакологічне лікування мігрені

Закінчення. Початок на стор. 5

Трициклічні антидепресанти

За результатами систематичного огляду, у пацієнтів з епізодичною мігренню (у середньому 4,7 напади на місяць), які отримували трициклічні антидепресанти (ТЦА), виявлено зменшення кількості епізодів ГБ — на 1,4 на місяць (Jackson et al., 2010). Тривалість досліджень варіювала від 4 до 24 тижнів, і вони оцінені як пов'язані з високим ризиком упередженості (Jackson et al., 2010). Середня застосовувана доза ТЦА становила 50% максимальної. Здебільшого дози титрували. Наявні певні докази того, що вищі дози сприяли більшій користі, але різниця між вищими і нижчими дозами не була значущою. Пацієнти з епізодичною мігренню, які застосовували ТЦА, мали значущий (80%) шанс на полегшення ГБ на 50% (BP 1,80; 95% ДІ 1,24–2,62) порівняно з тими, що приймали плацебо. Встановлено невелике постійне зниження частоти ГБ за тривалого лікування ТЦА (Jackson et al., 2010).

Дані подальшого метааналізу засвідчили, що амітриптилін (100 мг) був ефективнішим, ніж плацебо, у зниженні частоти ГБ на $\geq 50\%$, але більшою мірою у пацієнтів із вищою частотою ГБ. Це було визначено на підставі низькоякісних доказів (Shamliyan et al., 2013).

У порівняльних дослідженнях низькі дози (середня доза амітриптиліну 50 мг) ТЦА з більшою ймовірністю сприяли зменшенню частоти ГБ за епізодичної мігрені щонайменше на 50%, ніж СІЗЗС. Результати досліджень, у яких порівнювали β -адреноблокатори і ТЦА, амітриптилін і топірамаат, а також амітриптилін і флунаризин, не підтвердили різниці щодо ймовірності зменшення частоти нападів ГБ на 50%. Однак таких досліджень проводили відносно мало, і більшість із них були недостатньо потужними для визначення клінічної еквівалентності (Shamliyan et al., 2013). Зокрема, у 37 дослідженнях застосування різних ТЦА лише сухість у роті та сонливість фіксували частіше в групі їх приймання, ніж плацебо. Деякі ТЦА мали меншу седативну дію за інші (BNF, 2017). Частота відмов від лікування через побічні реакції була подібною у пацієнтів, які приймали як плацебо, так і ТЦА (Jackson et al., 2010). Власне, останні не ліцензовані для лікування пацієнтів із мігренню.

Рекомендації:

- Амітриптилін (25–150 мг на ніч) розгляньте як засіб профілактичного лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.
- Для пацієнтів, які не переносять амітриптилін, розгляньте можливість призначення ТЦА з меншим седативним ефектом.

Кандесартан

Результати систематичного огляду (два РКД середньої якості, які продемонстрували ефективність кандесартану (16 мг) для профілактики мігрені (Jackson et al., 2015). В одному з досліджень повідомлялося про відносно скорочення на 26% днів із ГБ (Tronvik et al., 2003). А в іншому дослідженні кандесартан мав ефективність, подібну до пропранололу (160 мг) щодо вторинного результату — скорочення на $\geq 50\%$ днів із мігренню (частки респондентів: 43% — кандесартану, 40% — пропранололу і 23% — плацебо) (Stovner et al., 2014). Кандесартан зазвичай добре переноситься (Tronvik et al., 2003). Через тератогенні ефекти рекомендовано уникати застосування кандесартану під час вагітності та годування грудьми (BNF, 2021). Доказова база для кандесартану невелика, і подальші дослідження навряд чи будуть проводити. Однак кандесартан є широко застосовуваним і недорогим препаратом зі сприятливим профілем безпеки і без потенційного впливу на когнітивні функції.

Рекомендації:

- Кандесартан (16 мг на добу) розгляньте як засіб профілактичного лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.
- Уникайте призначення кандесартану під час вагітності та годування грудьми. Жінкам, які застосовують кандесартан і планують завагітніти або є вагітними, слід проконсультуватися зі своїм лікарем щодо переходу до іншої терапії.

Вальпроат натрію

У пацієнтів з епізодичною мігренню вальпроат натрію є ефективнішим, ніж плацебо, забезпечуючи зниження частоти ГБ на $\geq 50\%$ упродовж 8–12 тижнів (BP 2,83; 95%

ДІ 1,27–6,31; NNT=3; 95% ДІ 2–9) за об'єднаними даними двох невеликих досліджень (n=63) при застосуванні доз 400–1500 мг на добу (Linde et al., 2013). Не виявлено різниці щодо ефективності вальпроату натрію порівняно з флунаризином, і вальпроат натрію (500 мг) не був так само ефективним, як топірамаат у високих дозах (400 мг) в об'єднаному аналізі двох невеликих досліджень (Linde et al., 2013). За даними досліджень, які увійшли до Кокранівського огляду, побічні ефекти були легкими, але поширеними, як-от втома, запаморочення, тремор і збільшення ваги (Linde et al., 2013).

Діти, які зазнали впливу вальпроату натрію внутрішньотрубно, мають високий ризик серйозних порушень розвитку та вроджених вад. Тому його не слід застосовувати пацієнткам під час вагітності. Окрім того, є ризик тимчасового порушення фертильності у чоловіків. Комісія з лікарських засобів рекомендує призначати вальпроати пацієнткам (чоловікам і жінкам) віком до 55 років лише, якщо два спеціалісти незалежно розглянуть ситуацію і документально засвідчать, що немає іншого ефективного лікування, яке добре переноситься. Для пацієнтів віком до 55 років, які нині отримують вальпроат, два фахівці мають незалежно розглянути цей випадок і документально засвідчити, що бракує іншого ефективного / переносного лікування, або його ризику не є релевантними (MHRA, 2023). Вальпроат натрію не ліцензовано для лікування пацієнтів із мігренню.

Рекомендації:

- Вальпроат натрію (400–1500 мг/добу) розгляньте як засіб профілактичного лікування для пацієнтів віком від 55 років з епізодичною або хронічною мігренню.
- Вальпроати не рекомендовано призначати пацієнткам віком до 55 років, тих, хто продовжує їх приймання і відповідає вимогам агентства щодо регулювання обігу лікарських засобів і виробів медичного призначення Великої Британії (MHRA), поінформуйте про ризики для дітей, які зазнали впливу вальпроатів внутрішньотрубно, і про необхідність застосування ефективних засобів контрацепції.

Блокатори кальцієвих каналів (БКК)

За даними досліджень низької якості, переважно 1980-х років, продемонстровано певну, але нестійку перевагу використання верапамілу, німодипіну, ніфедипіну або нікардипіну над плацебо в пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню (Shamliyan et al., 2013; Jackson et al., 2015). Результати метааналізу даних семи невеликих досліджень флунаразину (10 мг/добу) підтвердили його помірну користь у пацієнтів з епізодичною мігренню порівняно з плацебо. Стандартизована середня різниця щодо зменшення частоти ГБ становила -0,60 (95% ДІ від -1,2 до 0,005) через вісім тижнів і -0,84 (95% ДІ від -1,3 до 0,34) через 12 тижнів. Не виявлено значної користі в разі застосування флунаразину протягом чотирьох тижнів (Jackson et al., 2015).

Дані порівняльних досліджень були обмежені, але є деякі докази того, що флунаризин має ефективність, подібну до пропранололу, топірамаату та вальпроату натрію (Jackson et al., 2015; NICE, 2014). Флунаризин пацієнти здебільшого добре переносили (NICE, 2014). Пригнічений настрій є можливим побічним ефектом, тому його слід обережно застосовувати у пацієнтів із депресією (NICE, 2014; IPHA, 2017). На думку експертів, слід уникати застосування флунаризину під час вагітності (Gonzalez-Garcia et al., 2022).

Рекомендація

- Флунаризин (10 мг на добу) розгляньте як засіб профілактичного лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.
- Уникайте призначення флунаразину пацієнткам під час вагітності та годування грудьми. Жінкам, які застосовують флунаризин і планують завагітніти або є вагітними, слід проконсультуватися зі своїм лікарем щодо переходу до іншої терапії.

Пізотифен

Пізотифен — ліцензований профілактичний засіб, який широко використовують у Великій Британії. Більшість досліджень пізотифену було проведено в 1970-х роках із використанням доз 1,5–6 мг/день. Зокрема 30–50% пацієнтів повідомили, що застосування пізотифену зменшує частоту нападів мігрені (Cleland et al., 1997). Було проведено два багаточентрових дослідження: одне подвійне сліпе контрольоване плацебо (дослідження 1), а інше — відкрите (дослідження 2) для оцінювання того, чи зменшує профілактика пізотифеном (1,5 мг/день) частоту нападів мігрені. Медіана місячної частоти нападів мігрені була нижчою

у пацієнтів, які отримували пізотифен і суматриптан, ніж у тих, хто приймав плацебо і суматриптан (дослідження 1; 3,5 проти 3,9), або тільки суматриптан (дослідження 2; 2,9 проти 3,2). Автори дійшли висновку, що пізотифен краще призначати пацієнтам, які мають чотири або більше нападів мігрені на місяць (Cleland et al., 1997). Доказів на підтримку рекомендації недостатньо, але пізотифен — засіб лікування, що добре зарекомендував себе та широко використовується у клінічній практиці.

Габапентин і прегабалін

Є обмежені дані двох невеликих досліджень габапентину, які свідчать, що високі дози препарату (1800–2400 мг) є значно ефективнішими за плацебо для пацієнтів з епізодичною мігренню. Хоча об'єднані дані шести досліджень габапентину (1000 пацієнтів) не підтверджують його стійку перевагу над плацебо для профілактики епізодичної мігрені у дорослих пацієнтів у будь-якій дозі (Linde et al., 2013). Побічні ефекти були поширеними, особливо в разі застосування високих доз габапентину, як-от втома, запаморочення, грипоподібні симптоми, сонливість і когнітивні розлади (Linde et al., 2013). Доказів щодо застосування прегабаліну в пацієнтів з епізодичною мігренню недостатньо (Linde et al., 2013). Терапія габапентином або прегабаліном пов'язана з підвищеним ризиком розвитку залежності (Health and Social Care Board, 2017).

Рекомендація

- Габапентин не розглядайте як засіб профілактичного лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ)

За даними систематичного огляду (одне дослідження за участю 60 пацієнтів з епізодичною мігренню, зокрема з АГ або без неї), у якому 12-тижневе лікування лізиноприлом перевершувало плацебо щодо зменшення кількості днів / тяжкості мігрені та болю в тілі, не сприяло зменшенню використання засобів невідкладної терапії (Shamliyan et al., 2013). Результати іншого невеликого РКД (n=24) продемонстрували, що каптоприл зменшує ГБ та ознаки депресії при застосуванні впродовж 32 тижнів (Shamliyan et al., 2013).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН)

Кокранівський огляд виявив 11 РКД і одне РКД, у яких СІЗЗС і СІЗЗСН (венлафаксин) відповідно застосовували для лікування пацієнтів із мігренню (Banzi et al., 2015). Більшість із них визнано низькоякісними. Доказів на користь застосування СІЗЗС чи венлафаксину для профілактики мігрені недостатньо. Результати одного дослідження засвідчили, що венлафаксин має ефективність, подібну до амітриптиліну, але краще переноситься (Banzi et al., 2015).

Інші протиепілептичні препарати

За даними Кокранівського огляду не виявлено доказів ефективності ацетазоламід, ламотриджину, клоназепаму, окскарбазепіну, вігабатрину або зонізаміду в пацієнтів з епізодичною мігренню порівняно з плацебо (Linde et al., 2013). Леветирацетам (1000 мг/добу) перевершував плацебо щодо зменшення частоти ГБ та частки тих, хто відповідав на лікування, але не топірамаат (100 мг/день) у зменшенні частоти ГБ. Для визначення його ефективності необхідні подальші дослідження. Карбамазепін перевершував плацебо за частотою тих, хто відповідав на лікування, яке вважалося клінічно значущим, але мало високий рівень побічних ефектів (Linde et al., 2013).

Ботулінічний токсин типу А

Систематичні огляди ефективності ботулінічного токсину типу А ґрунтуються переважно на даних двох великих багаточентрових РКД оцінювання профілактичної терапії мігрені — PREEMPT 1 і PREEMPT 2. Обидва виконували за участю пацієнтів із хронічною мігренню впродовж 24 тижнів. Пацієнти отримували два набори ін'єкцій з інтервалом 12 тижнів, після чого відбувалася відкрита фаза (Shamliyan et al., 2013; Jackson et al., 2012; Kim et al., 2014). У дослідженні PREEMPT 1 результат за первинною кінцевою точкою — зменшенням кількості епізодів ГБ проти вихідного рівня порівняно з плацебо — був негативним. Хоча виявлено значне поліпшення

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

за вторинними кінцевими точками — зменшення днів із ГБ у разі застосування ботулінічного токсину А порівняно з плацебо (-7,8 проти -6,4; $p=0,006$) та днів із мігренью (-7,6 проти -6,1; $p=0,002$) (Auroga et al., 2010).

Первинну кінцеву точку було змінено у дослідженні PREEMPT 2 (до завершення дослідження і перед аналізом даних) на зменшення кількості днів із ГБ. Як було зазначено, це кращий показник, ніж кількість епізодів ГБ у пацієнтів із хронічною мігренью через тривалий безперервний характер їхнього ГБ. Встановлено значне скорочення як днів із ГБ при застосуванні ботулінічного токсину А порівняно з плацебо (-9,0 проти -6,7; $p<0,001$), так і днів із мігренью (-8,7 проти -6,3; $p<0,001$) проти вихідного рівня. Крім того, у дослідженні PREEMPT 2 підтверджено значне зменшення кількості епізодів ГБ у разі застосування ботулінічного токсину А порівняно з плацебо (-5,3 проти -4,6; $p=0,003$) (Diener et al., 2010).

Ретроспективний аналіз об'єднаних даних обох досліджень щодо тих пацієнтів, які раніше застосовували три або більше препаратів для профілактики мігрени, засвідчив більшу різницю, порівняно з плацебо, щодо кількості днів із ГБ та днів із мігренью при застосуванні ботулінічного токсину А (-7,4 проти -4,7; $p<0,001$) та днів із мігренью (-7,1 проти -4,3; $p<0,001$) порівняно з початковим рівнем (Scottish Medicines Consortium, 2017).

В обох дослідженнях PREEMPT близько двох третин пацієнтів зловживали засобами невідкладного лікування нападів мігрени. У таких осіб передусім слід розглядати можливість лікування ГБЛЗ, однак у пацієнтів, у яких воно було невдалим, необхідно аналізувати можливість застосування ботулінічного токсину А.

Метааналіз даних досліджень за участю пацієнтів з епізодичною мігренью або ГБ напруження не виявив різниці щодо ефективності застосування ботулінічного токсину А та плацебо (Jackson et al., 2012).

За результатами п'яти окремих РКД отримано докази низької сили щодо порівняльної ефективності ботулінічного токсину А порівняно з іншими препаратами для профілактики хронічної мігрени у 350 дорослих віком 18-65 років із 12-24 днями мігрени на місяць. Не виявлено суттєвих відмінностей щодо ймовірності запобігання мігрени або зменшення втрати працездатності через мігрень для ботулінічного токсину А порівняно з топірамамом. Абсолютні показники тесту на вплив ГБ (Headache Impact Test) були значно кращими в разі застосування топірамаму, ніж ботулінічного токсину А, однак потреба в препаратах невідкладної допомоги для цих двох підходів не відрізнялася. В одному РКД порівнювали вплив ботулінічного токсину А і дивалпроксу натрію; між якими не виявлено відмінностей щодо ефективності профілактики мігрени, пов'язаної з мігренью втрати працездатності або якості життя (Shamliyan et al., 2013).

Небажані явища дещо частіше виникали у пацієнтів, які отримували ін'єкції ботулінічного токсину А, порівняно з тими, хто приймав плацебо (BP 1,25; 95% ДІ 1,14-1,36), хоча пацієнти не були більш схильними до припинення дослідження. Серед небажаних явищ — птоз, м'язова слабкість, біль і скутість у шиї, парестезії та зменшення пружності шкіри (Shamliyan et al., 2013; Jackson et al., 2012).

Рекомендації:

- Ботулінічний токсин А не розглядайте як засіб для профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною мігренью.
- Ботулінічний токсин А розгляньте для профілактичного лікування пацієнтів із хронічною мігренью, якщо вирішено питання надмірного приймання ліків і не отримано користі після трьох або більше курсів пероральних засобів для профілактики мігрени.

— Ботулінічний токсин А має вводити лише підготовлений персонал під наглядом фахівців клініки з лікування ГБ або місцевої неврологічної служби.

Антитіла до кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду (CGRP)

Чотири моноклональні антитіла до CGRP було схвалено до використання в країнах Європи та Північної Америки. Еренумаб специфічний до рецептора CGRP. Фреманезумаб, гальканезумаб та ептінезумаб зв'язують ліганд CGRP. Еренумаб, фреманезумаб і гальканезумаб вводять щомісячно підшкірно. Також фреманезумаб можна вводити щоквартально. Ептінезумаб доступний лише у формі щоквартальної внутрішньовенної інфузії.

У низці метааналізів продемонстровано ефективність терапії моноклональними антитілами до CGRP зі значним скороченням кількості днів із мігренью на місяць (ДММ) порівняно з прийманням плацебо у пацієнтів з епізодичною та хронічною мігренью (Alasad et al., 2020; Deng et al., 2020; Gao et al., 2020; Gklinos and Mitsikostas,

2020; Lattanzi et al., 2019). Два РКД — STRIVE та ARISE — вивчали ефективність еренумабу в пацієнтів з епізодичною мігренью (Goadsby et al., 2017; Dodick et al., 2018). У РКД LIBERTY оцінювали його ефективність у пацієнтів з епізодичною мігренью, що важко піддається лікуванню (тобто за неефективності 2-4 засобів профілактики мігрени) (Reuter et al., 2018). Більшість учасників цих РКД мали високу частоту епізодичних мігрени: 8-14 днів на місяць. Встановлено значне зниження ДММ в разі застосування еренумабу порівняно з плацебо через 12 тижнів у дослідженні STRIVE (-3,2 дня — для дози 70 мг; -3,7 дня — для дози 140 мг; -1,8 дня — для плацебо; $p<0,001$) та ARISE (-2,9 дня — для дози 70 мг; -1,8 дня — для плацебо; $p<0,001$) (Goadsby et al., 2017; Dodick et al., 2018). Зниження ДММ на $>50\%$ виявлено у 43,3% учасників, які приймали еренумаб (70 мг), та у 50%, які отримували еренумаб (140 мг), у дослідженні STRIVE, та у 39,7% у дослідженні ARISE (Goadsby et al., 2017; Dodick et al., 2018).

У групі пацієнтів, які важко піддавалися лікуванню (дослідження LIBERTY), зниження ДММ при застосуванні 140 мг протягом 12 тижнів було нижчим (-1,8 дня), але ліпшим, ніж при застосуванні плацебо (-0,2 дня). Повідомлялося про зниження ДММ на $\geq 50\%$ у 30% учасників, які отримували еренумабу (140 мг), порівняно з 14%, які приймали плацебо (Reuter et al., 2018).

У пацієнтів із хронічною мігренью високоякісне РКД фази 2 засвідчило значне зниження ДММ при застосуванні еренумабу порівняно з плацебо через 12 тижнів (-6,6 дня — для дози 70 мг; -6,6 дня — для дози 140 мг; -4,2 дня — для плацебо; $p<0,001$) проти вихідного рівня 18 ДММ (Terper et al., 2017). Зокрема, у 40% учасників, які приймали 70 мг, та у 41%, які застосовували 140 мг, виявлено зниження ДММ на $\geq 50\%$. Препаратами невідкладного лікування зловживали 41% пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Результати подальшого дослідження пацієнтів з епізодичною мігренью підтвердили, що зниження ДММ було стійким (Ashina et al., 2021; Sun et al., 2016). Пацієнти, які отримували плацебо, були переведені на приймання еренумабу (70 мг) щомісяця і досягли на 16-му тижні зниження ДММ порівняно з таким у групі, яка була рандомізована для такої терапії з початку РКД. Дозу 70 мг пацієнти продовжували приймати до 64-го тижня, а потім її збільшили до 140 мг. Середня зміна ДММ проти вихідного рівня 8,7 становила -5,3 дня за 5 років, а зниження на $\geq 50\%$ досягнули 71% учасників дослідження (Ashina et al., 2021).

У дослідженні HALO за епізодичної мігрени порівнювали ефективність щомісячних доз фриманезумабу (225 мг) зі щоквартальними дозами (675 мг) або плацебо. Вихідна кількість днів мігрени становила 8,9 \pm 2,6 дня для когорти, яка отримувала щомісячну дозу, і 9,3 \pm 2,7 дня для когорти за щоквартальної дози. Зокрема, встановлено значне зниження ДММ (-3,7 дня у групі, яка отримувала фриманезумаб щомісячно (225 мг), проти -3,4 дня за приймання фриманезумабу щоквартально (675 мг), проти -2,2 дня за приймання плацебо, $p<0,001$) (Dodick et al., 2018). У 41% учасників підтверджено зниження ДММ на $\geq 50\%$ за щомісячного та у 44,4% щоквартального застосування; кількість таких учасників збільшилася до 68 і 66% відповідно через 12 місяців (Dodick et al., 2018; Goadsby et al., 2020).

До того ж у когорті пацієнтів із хронічною мігренью в дослідженні HALO спостерігалось значне зниження ДММ порівняно з плацебо через 12 тижнів (-5,0 дня у групі, яка отримувала фриманезумаб щомісяця (675 мг навантажувальної дози і надалі по 225 мг щомісяця); -4,9 дня — щоквартального приймання фриманезумабу (675 мг); -3,2 дня — за використання плацебо; $p<0,001$) (Silberstein et al., 2017). Зниження ДММ на $\geq 50\%$ виявлено у 47,7% при застосуванні щомісячної дози та у 38% — щоквартальної дози, кількість таких учасників збільшилася до 57 і 53% відповідно через 12 місяців (Silberstein et al., 2017; Goadsby et al., 2020).

У дослідженні FOCUS у пацієнтів, які не досягли успіху за допомогою до чотирьох попередніх засобів (серед яких 60% пацієнтів мали хронічну мігрень, а 40% — епізодичну), зниження ДММ через 12 тижнів становило -4,1 дня за щомісячного приймання фриманезумабу (225 мг) і -3,7 дня — щоквартального застосування фриманезумабу (675 мг).

Значне зменшення ДММ порівняно з плацебо через 12 тиж. встановлено у двох РКД гальканезумабу (EVOLVE1 та EVOLVE2) у пацієнтів з епізодичною мігренью (EVOLVE1: -4,7 дня — для дози 120 мг, -4,6 дня — для дози 240 мг, -2,8 дня — для плацебо; $p<0,001$; EVOLVE2: -4,3 дня — для дози 120 мг, -4,2 дня — для дози 240 мг, -2,3 дня — для плацебо, $p<0,001$) (Stauffer et al., 2018; Skljarevski et al., 2018). У межах EVOLVE1 зниження ДММ на $\geq 50\%$ спостерігалось у 62,3 і 60,9% учасників, які приймали 120-240 мг відповідно; у межах EVOLVE2 — у 59,3 і 56,5% учасників, які приймали 120 і 240 мг відповідно. Базовий показник ДММ у EVOLVE1 становив 9,2 \pm 3,1 і 9,1 \pm 2,9 дня у групах застосування 120 і 240 мг, а в EVOLVE2 — 9,07 \pm 2,9 і 9,06 \pm 2,9

дня у групах 120 і 240 мг відповідно. У РКД ефективності гальканезумабу REGAIN у пацієнтів із хронічною мігренью (64% зловживали засобами невідкладного лікування) було досягнуто значного зниження ДММ порівняно з плацебо через 12 тижнів (-4,8 дня — для дози 120 мг, -4,6 дня — для дози 240 мг, -2,7 дня — для плацебо; $p<0,001$; базовий показник ДММ 19,4 дня) (Detke et al., 2018). Зниження ДММ на $\geq 50\%$ зафіксовано у 27,6 і 27,5% учасників, які приймали 120 і 240 мг відповідно. Продовжили лікування у відкритому дослідженні 99% пацієнтів, 81% із них завершили 12-місячний курс лікування. На третьому місяці всі пацієнти отримали навантажувальну дозу гальканезумабу 240 мг, а потім — підтримувальні дози 120 мг/міс. або, на розсуд лікаря, 240 мг/міс. Через 12 місяців було досягнуто зменшення ДММ: -9,0 дня — у групі, що початково застосовувала 120 мг; -8,0 дня — у групі, що початково отримувала 240 мг і -8,5 дня — плацебо (Pozo-Rosich et al., 2022).

У межах РКД CONQUER за участю пацієнтів із мігренью, що важко піддається лікуванню, учасники отримували гальканезумаб (120 мг) або плацебо (Mulleners et al., 2020). Дизайн передбачав отримання навантажувальної дози — дві ін'єкції гальканезумабу по 120 мг або дві ін'єкції плацебо. Через 12 тиж. у пацієнтів з епізодичною мігренью зниження ДММ становило -2,9 дня для гальканезумабу і -0,3 дня — для плацебо ($p<0,0001$); у 48,1% зафіксовано зменшення ДММ на $\geq 50\%$. Зокрема, у пацієнтів із хронічною мігренью зниження становило -6,0 дня для гальканезумабу і -2,2 дня — для плацебо ($p<0,0001$), а у 32% спостерігалось зниження ДММ на $\geq 50\%$ (Mulleners et al., 2020). Крім двох, усі пацієнти перейшли до відкритої фази, і 96% із них завершили дослідження (Reuter et al., 2021). Усі пацієнти, які раніше приймали плацебо, на третьому місяці отримали навантажувальну дозу 240 мг (дві ін'єкції гальканезумабу по 120 мг в групі плацебо; одну ін'єкцію 120 мг гальканезумабу і одну ін'єкцію плацебо в групі, яка раніше застосовувала 120 мг гальканезумабу). Через 6 місяців зменшення ДММ становило: у пацієнтів з епізодичною мігренью -3,8 дня у групі, що раніше отримувала 120 мг, і -4,5 дня — плацебо, а в осіб із хронічною мігренью -8,2 дня у групі, що раніше отримувала 120 мг, і -6,5 дня — плацебо (Reuter et al., 2021).

У пацієнтів з епізодичною мігренью у РКД ефективності ептінезумабу PROMISE1 спостерігалось значне зниження ДММ порівняно з плацебо через 12 тижнів при застосуванні в дозах 100 і 300 мг (-3,9 дня для дози 100 мг [$p=0,0182$]; -4,3 дня — для дози 300 мг [$p=0,0001$]; -3,2 дня — для плацебо) (Ashina et al., 2020). Зокрема, у 48,9 і 56,3% учасників, які приймали по 100 і 300 мг ептінезумабу відповідно, спостерігалось зниження ДММ на $>50\%$; у 22,2 і 29,7% учасників, які приймали по 100 і 300 мг ептінезумабу відповідно, спостерігалось зниження індексу маси тіла (ІМТ) на $>75\%$. Профілактичний ефект фіксували вже в перший день після приймання препарату: така частка пацієнтів із мігренью становила 14,8 і 13,9% за приймання 100 і 300 мг препарату відповідно та 22,5% — у разі застосування плацебо. Базовий показник ДММ становив 8,7 і 8,6 дня у групах, які отримували 100 і 300 мг ептінезумабу та 8,4 дня — у групі застосування плацебо (Ashina et al., 2020).

У РКД ептінезумабу PROMISE2 у пацієнтів із хронічною мігренью фіксували значне зниження ДММ порівняно з плацебо через 12 тижнів при застосуванні препарату в дозах 100 і 300 мг (-7,6 і -8,2 дня відповідно; -5,7 дня — для плацебо; $p<0,0001$) (Lipton et al., 2020). Зокрема, у 57,6 і 61,4% учасників, які приймали 100 і 300 мг ептінезумабу, спостерігалось зниження ДММ на $>50\%$, а у 26,7 і 33,1% учасників, які приймали 100 і 300 мг ептінезумабу, спостерігалось зниження ІМТ на $>75\%$. Профілактичний ефект фіксували вже з першого дня приймання (частка пацієнтів із мігренью становила 28,6 і 27,8% за 100 і 300 мг ептінезумабу відповідно проти 42,3% — за плацебо). Базовий показник ДММ становив 16,1 дня в групах, які отримували 100 і 300 мг ептінезумабу, та 16,2 дня — у групі плацебо (Lipton et al., 2020).

Пацієнти з епізодичною і хронічною мігренью, які мали досвід до чотирьох курсів невдалого профілактичного лікування мігрени, брали участь у дослідженні DELIVER (Ashina et al., 2022). Спостерігалось значне зниження середнього показника ДММ порівняно з плацебо через 12 тижнів приймання 100 і 300 мг ептінезумабу (-4,8 дня — для дози 100 мг; -5,3 дня — для дози 300 мг; -2,1 дня — для плацебо; $p<0,0001$). Цей ефект зберігався і через 24 тижні (-5,4 дня — для дози 100 мг; -6,1 дня — для дози 300 мг; -2,0 дня — для плацебо; $p<0,0001$). Через 12 тижнів фіксували зниження середніх показників ДММ на $>50\%$ у 42 і 49% учасників, які приймали 100 і 300 мг ептінезумабу, а також зниження середніх значень ДММ на $>75\%$ у 16 і 17% учасників, які отримували 100 і 300 мг ептінезумабу відповідно.

Еренумаб був ефективнішим за топірамамом для зниження показника ДММ (-5,86 дня — у групі приймання еренумабу проти -4,02 дня — топірамаму). У 55,4% учасників у групі застосування еренумабу спостерігалось зниження ДММ

на $\geq 50\%$ проти 31,2% – у групі топірамаду. Крім того, еренумаб переносився значно краще за топірамад у стандартних дозах (Reuter et al., 2021).

Результати аналізу підгруп пацієнтів із мігренню та супутнім надмірним вживанням ліків у дослідженнях еренумабу, фриманезумабу та галканезумабу продемонстрували ефективність препаратів, подібну до такої в осіб без надмірного вживання ліків (Dodick et al., 2021; Silberstein et al., 2020; Terper et al., 2019). Дані аналізу в підгрупах засвідчили, що застосування моноклональних антитіл до CGRP сприяло зменшенню вживання препаратів для невідкладного лікування нападів мігрени. Є обмежена кількість даних щодо результатів переходу на інші препарати моноклональних антитіл до CGRP, якщо лікування першими виявилось неефективним (Overeem et al., 2022; Patier Ruiz et al., 2022).

Усі чотири препарати моноклональних антитіл до CGRP добре переносилися пацієнтами. Зокрема, у РКД фіксували незначні побічні явища, які були подібними для груп лікування та плацебо. Реакції в місці ін'єкції були найпоширенішим небажаним явищем, про яке повідомлялося щодо препаратів для підшкірних ін'єкцій (Alasad et al., 2020; Deng et al., 2020; Gao et al., 2020; Gklinos and Mitsikostas, 2020; Lattanzi et al., 2019). Легкі або помірні реакції гіперчутливості фіксували у невеликої кількості пацієнтів у дослідженнях ептинезумабу (Ashina et al., 2020; Lipton et al., 2020; Ashina et al., 2022). Однак у двох пацієнтів, які отримували ептинезумаб (300 мг) у дослідженні DELIVER, виникла анафілактична реакція, пов'язана з досліджуванним препаратом (Ashina et al., 2022).

Пацієнтів із високим ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС) було виключено з досліджень. В об'єднаному аналізі РКД 8% учасників (дослідження фриманезумабу) мали АГ; 17,2% (дослідження галканезумабу) – СС ризик; від 6,6 до 9,9% (дослідження еренумабу) – в анамнезі судинні розлади, найчастіше АГ (Diener et al., 2022; Kudrow et al., 2020; Oakes et al., 2020). АГ також виявлено у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували еренумаб; інформація про призначення цих препаратів у США скоригована (Saely et al., 2021). Є обмежена кількість даних щодо безпеки застосування моноклональних антитіл до CGRP під час вагітності та годування грудьми (BNF, 2021). До отримання додаткових даних моноклональні антитіла до CGRP не слід використовувати під час вагітності або годування грудьми. Перед плануванням вагітності рекомендовано не приймати ці засоби впродовж 6 місяців. Початок лікування моноклональними антитілами до CGRP має відбуватися під керуванням невролога чи фахівця з ГБ, а пацієнти, які отримують це лікування, потребують навчання та відповідного моніторингу. У разі підшкірного введення препаратів пацієнти або їхні опікуни мають правильно зберігати ліки для самостійного введення ін'єкцій. Для внутрішньовенного введення ептинезумабу пацієнти потребуватимуть госпіталізації (або відповідної альтернативи).

Рекомендації:

- *Еренумаб, фриманезумаб, галканезумаб та ептинезумаб розгляньте як засоби профілактичного лікування для пацієнтів із хронічною мігренню, якщо вирішено питання надмірного застосування ліків і не отримано користі внаслідок застосування трьох або більше курсів пероральних профілактичних засобів для лікування мігрени.*

- *Фриманезумаб, галканезумаб та ептинезумаб розгляньте як засоби профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною мігренню, якщо вирішено питання надмірного застосування ліків і не отримано користі внаслідок застосування трьох або більше курсів пероральних профілактичних засобів для лікування мігрени.*

- *Застосування моноклональних антитіл до CGRP розпочніть лише після консультації з неврологом або спеціалістом із ГБ.*

- *Перед призначенням моноклональних антитіл до CGRP ретельно зважте потенційні ризики та користь для пацієнтів із високим ризиком ішемічної хвороби серця.*

- *Уникайте призначення моноклональних антитіл до CGRP пацієнткам під час вагітності та годування грудьми. Перед плануванням вагітності рекомендовано не застосовувати препарат щонайменше впродовж шести місяців.*

- *Усуньте ГБ, спричинений надмірним вживанням ліків, до початку лікування антитілами до CGRP. Однак у пацієнтів, у яких лікування ГБЛЗ було безуспішним, розгляньте можливість застосування моноклональних антитіл до CGRP.*

Блокада потиличного нерва

У чотирьох невеликих РКД визначали короткострокові переваги (від одного до чотирьох тижнів) блокади великого потиличного нерва, де використовували різні схеми. Результати трьох із них засвідчили зниження частоти ГБ порівняно з плацебо (Ashkenazi et al., 2008; Cuadrado et al., 2017; Inan et al., 2015). За даними іншого дослідження

не виявлено різниці, однак це могло бути пов'язано з тим, що група плацебо отримувала низьку дозу лідокаїну (Dilli et al., 2015). Вказаний метод популярний у Шотландії, втім, необхідні додаткові докази, перш ніж можна зробити рекомендації щодо його застосування.

Профілактика мігрени, пов'язаної з менструацією

Зниження рівня естрогену безпосередньо перед менструацією є тригером мігрени. У жінок мігрень є частішою, тяжчою, і вона складніше піддається лікуванню безпосередньо перед і під час менструації (Vetvik et al., 2017; MacGregor, 2007). У деяких пацієнок мігрень виникає тільки (істинно менструальна) або переважно (пов'язана з менструацією) у період від двох днів до початку кровотечі до трьох днів після неї. Тож у цих жінок перименструальні стратегії можливо використовувати замість або на додаток до стандартної безперервної профілактики. Щоб лікування мало результат, менструальний цикл має бути регулярним.

Триптани

За результатами метааналізу, триптани знижували частоту як істинно менструальної, так і пов'язаної з менструацією мігрени порівняно з плацебо. Фроватриптан (2,5 мг 1 і 2 рази/добу) також був ефективним для зниження вторинних показників щодо тяжкості мігрени та потреби в препаратах для невідкладного лікування нападу. Небажані явища, пов'язані з прийманням препарату, були низькими і подібними до таких для плацебо за обох схем приймання. Золмітриптан (2,5 мг 2 і 3 рази/добу) також зменшував потребу в препаратах для невідкладного лікування нападу, а пов'язані з прийманням препарату небажані явища були подібними до таких за приймання плацебо (Hu et al., 2013).

Результати пілотного відкритого дослідження, у якому порівнювали фроватриптан та трансдермальні естрогени або напроксен, засвідчили, що частота виникнення менструальної мігрени була значно нижчою в разі застосування фроватриптану, ніж інших методів лікування (Nierenburg et al., 2015).

Рекомендації:

- *Фроватриптан (2,5 мг двічі на добу) розгляньте як засіб профілактичного лікування у жінок із перименструальною мігренню у період від двох днів до початку кровотечі до трьох днів після неї.*

- *Золмітриптан (2,5 мг тричі на добу) або наратриптан (2,5 мг двічі на добу) розгляньте як альтернативу фроватриптану як засіб профілактичного лікування у жінок із перименструальною мігренню у період за два дні до і трьох днів після початку кровотечі.*

- *Жінкам із мігренню, пов'язаною з менструацією, які приймають триптани в інші дні місяця, повідомте, що додаткова перименструальна профілактика підвищує ризик розвитку ГБ, пов'язаного з надмірним застосуванням ліків.*

Інгібітори простагландинів. Хоча є невелика кількість доказів того, що мефенамінова кислота ефективна для лікування гострих нападів мігрени у пацієнок із менструальною мігренню, не виявлено досліджень щодо її застосування для перименструальної профілактики (Nierenburg et al., 2015).

НПЗП. В одному РКД повідомлялося про значне полегшення ГБ при застосуванні напроксену, яке сягнуло понад 50% через три місяці, однак різниця порівняно з плацебо була незначущою (Nierenburg et al., 2015).

Естрогени. За даними одного невеликого перехресного РКД (n=37), у якому оцінювали ефективність естрадіолу, застосовуваного з десятого дня після першого дня піку фертильності до другого повного дня менструації, підтверджено зменшення ДММ на 22%, але за цим слідувало збільшення на 40% впродовж п'яти днів після приймання естрадіолу (Nierenburg et al., 2015).

Гормональна профілактика. Результати трьох досліджень із використанням комбінованих оральних контрацептивів засвідчили їхню користь для профілактики менструальної мігрени. Проте вони були недостатньо якісними, щоб зробити висновки (Nierenburg et al., 2015).

Головний біль, пов'язаний із надмірним застосуванням ліків

Більшість випадків ГБЛЗ є ускладненням мігрени (Diener et al., 2016). Часте вживання препаратів для невідкладного лікування нападів мігрени збільшує частоту та інтенсивність ГБ. Лікування стає причиною ГБ, а не засобом порятунку, і виникає замкнене коло збільшення вживання ліків та посилення ГБ. У цій групі пацієнтів скасування ліків, які вони надмірно застосовують, може зменшити частоту та інтенсивність ГБ. Проте вона часто пов'язана з тимчасовим збільшенням частоти та інтенсивності ГБ, тому слід попередити пацієнтів про це. Чинники ризику розвитку ГБЛЗ охоплюють частий ГБ, повторюване застосування препаратів для невідкладного лікування ГБ, інший больовий

синдром і супутню психіатричну патологію (Diener et al., 2016). Вважається, що застосування триптанів, ерготамінів, комбінованих аналгетиків та/або опіоїдів упродовж ≥ 10 днів на місяць, а також простих аналгетиків – ≥ 15 днів на місяць спричиняє виникнення ГБЛЗ (IHS, 2013). Показово, що не всі пацієнти, які зловживають препаратами для невідкладного лікування ГБ, страждають на ГБЛЗ, – у деяких мігрень погано піддається лікуванню (Diener et al., 2016). Щодо ефективного лікування ГБЛЗ залишається багато запитань. У низці невеликих РКД (непорівняльних спостережних і ретроспективних досліджень) зазначено різні стратегії, які є ефективними для зменшення ГБЛЗ:

- Різке скасування ліків (за допомогою простих порад або структурованої програми детоксикації) (Boe et al., 2009; Munksgaard et al., 2012; Pijpers et al., 2016; Rossi et al., 2013).

- Раптова відміна ліків із профілактикою (Munksgaard et al., 2012; Rossi et al., 2013; Grazi et al., 2013; Krymchantowski et al., 2016; Trucco et al., 2010).

- Профілактика без скасування ліків (Diener et al., 2007; Hagen et al., 2009, 2011).

Нині бракує порівняльних досліджень, щоб визначити, чи всі пацієнти мають проходити процес відміни медикаментозних засобів перед початком профілактичного лікування, скільки має тривати цей період, чи слід починати превентивну терапію раніше або відкласти її до визначення ефекту внаслідок завершення скасування / детоксикації. Бракує також доказів щодо того, де найкраще досягається детоксикація – в умовах первинної ланки, спеціалізованої (неврологічної) амбулаторної допомоги чи стаціонару. Амбулаторну відміну рекомендують передусім пацієнтам із неускладненим ГБЛЗ (Creas' h et al., 2011). Для пацієнтів з ускладненим ГБЛЗ відміна ліків у стаціонарі може бути ефективнішою, вони можуть отримати користь внаслідок застосування мультидисциплінарних програм лікування (Munksgaard et al., 2012).

Супутні захворювання можуть знизити ймовірність успішної відміни лікарських засобів (Rossi et al., 2011). Для профілактичної терапії є докази на користь застосування ботулінічного токсину А без потреби в різкому скасуванні надмірно застосовуваних ліків (Negro et al., 2015; Sandrini et al., 2011; Silberstein et al., 2013). Так, за даними невеликих РКД, кількість днів із ГБ зменшується в разі застосування топірамаду або вальпроату (Diener et al., 2007; Sarchielli et al., 2014). У непорівняльному обсерваційному дослідженні пацієнти, які раніше не реагували на превентивне лікування, відповідали на нього, якщо воно було призначено повторно після вирішення питання надмірного застосування ліків (Zeeberg et al., 2006). З огляду на те, що застосування стероїдів асоціюються з побічними ефектами, а доказів їхньої користі бракує, преднізолон не варто рутинно використовувати для лікування пацієнтів із ГБЛЗ (Boe et al., 2007; Rabe et al., 2013; Taghdiri et al., 2015). Часто напроксен використовують у клінічній практиці як засіб перехідного лікування. Наразі не виявлено даних щодо його застосування у пацієнтів із ГБЛЗ, а також досліджень щодо блокади великого потиличного нерва або комбінацій триптанів, аналгетиків, НПЗП або опіоїдів.

Рекомендації:

- *У пацієнтів, які зловживають препаратами для невідкладного лікування ГБ, вирішіть питання надмірного застосування ліків.*

- *Вибір стратегії для розв'язання проблеми надмірного застосування ліків адаптуйте до конкретного пацієнта, який може залежати від супутніх захворювань.*

- *Преднізолон не призначайте рутинно для лікування пацієнтів із ГБ, пов'язаним із надмірним застосуванням ліків.*

Апаратні методи лікування мігрени

Використання пристроїв для лікування мігрени може слугувати альтернативою або доповненням до фармакологічної терапії, але на зараз бракує достатньої кількості проведених досліджень щодо їхньої ефективності та безпеки (NICE, 2014, 2016). За даними одного невеликого РКД щодо безпеки та переносимості неінвазивної стимуляції блукаючого нерва для профілактики мігрени, не виявлено проблем із застосуванням цього методу, але це дослідження було недостатньо потужним для визначення достовірної ефективності такого підходу (Silberstein et al., 2016). Також виявлено лише одне РКД, у межах якого використовували транскраніальну магнітну стимуляцію для лікування нападів мігрени. Метод забезпечив усунення ГБ протягом 2 год у 39% пацієнтів із нападом мігрени порівняно з 22% осіб, які отримували плацебо (Lipton et al., 2010).

Підготувала Тетяна Ткаченко

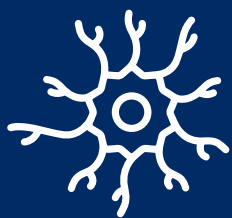
Оригінальний текст документа читайте на сайті
[https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/
pharmacological-management-of-migraine](https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/pharmacological-management-of-migraine)

ЛАНЕЙРА – ПРЕПАРАТ ВИБОРУ В ЛІКУВАННІ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ¹



1-2 ТАБЛЕТКИ НА ДОБУ

ПОТУЖНИЙ МІЕЛІНІЗАТОР ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СТРУКТУРИ І ТРОФІКИ ТА ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ ПРИ БУДЬ ЯКИХ УРАЖЕННЯХ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ



ВІДНОВЛЕННЯ СТРУКТУРИ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН^{2,3}

ВІДНОВЛЮЄ ПОШКОДЖЕНІ НЕРВОВІ ВОЛОКНА ТА СПРИЯЄ РЕГЕНЕРАЦІЇ МІЕЛІНОВИХ ОБОЛОНОК



ВІДНОВЛЕННЯ ТРОФІКИ^{3,4}

ПОКРАЩУЄ МЕТАБОЛІЗМ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ ПІДВИЩУЄ ШВИДКІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ ЗБУДЖЕННЯ ПО НЕРВОВИХ ВОЛОКНАХ



ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ^{4,5}

ТАМУЄ НЕЙРОПАТИЧНИЙ БІЛЬ, ЗАБЕЗПЕЧУЄ АНГІОПРОТЕКЦІЮ ТА ПІДВИЩУЄ ЧУТЛИВІСТЬ КІНЦІВОК

Ланейра. Склад (вміст в одній таблетці). Активні речовини: альфа-ліпоева кислота – 300 мг (мг), ацетил L-карнітин – 250 мг (мг), цинк – 7,5 мг (мг), нервонова кислота – 50 мг (мг), чорниці сухої екстракт 2,5% – 50 мг (мг), вітамін B3 – 9 мг (мг), селен – 25 мкг (мкг), вітамін B6 – 1 мг (мг), вітамін B12 – 1 мкг (мкг). **Рекомендації щодо використання:** Ланейра – дієтична добавка, яка може використовуватись, як додаткове джерело поживних речовин, таких як альфа-ліпоева кислота, ацетил L-карнітин, нервонова кислота, екстракт чорниці, вітамін B3, цинк, вітамін B6, селен, вітамін B12. Активні компоненти Ланейра сприяють активізації власних відновлювальних процесів та покращенню стану центральної та вегетативної нервової систем при наступних станах: нейропатії різного генезу, включаючи алкогольну та діабетичну; радікулопатії при корінцевому синдромі; периферичному нейропатичному болю та невралгії; цукровому діабеті, та проявах метаболічних порушень: метаболічному синдромі, інсулінорезистентності, зниженню толерантності до глюкози; астенії. **Застереження щодо використання:** в період вагітності або годування груддю перед використанням слід проконсультуватися з лікарем. У рідкісних випадках, потрібен додатковий контроль рівня глікемії оскільки альфа-ліпоева кислота та ацетил L-карнітин підсилюють ефекти інсуліну і пероральних гіпоглікемічних засобів. **Спосіб використання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-2 таблетці в день, під час їжі. Таблетку ковтають і запивають ½ склянки води. Перед використанням рекомендується проконсультуватися у лікаря. Тривалість споживання визначається індивідуально. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного і збалансованого харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу! **Рекомендований термін використання:** тривалість споживання визначається індивідуально. **Виробник:** ПНК Фармацевтичі Срл, Віа Націонале, С.С. 150 Вілла-Вомано (ТЕ), Італія/ PNK Farmaceutisi Srl – via Nazionale, S.S. 150 Villa Vomano (TE) – Italy. На замовлення «УАБ «ФАРМЛІГА», вул. Мейстру, 9, м. Вільнюс, LT-02189, Литовська Республіка/УАВ «Farmlyga», Meistru str. 9, Vilnius, LT-02189, Republic of Lithuania. Країна походження: Італія. **Представництво виробника в Україні щодо прийняття претензій:** ПРЕДСТАВНИЦТВО «УАБ «ФАРМЛІГА», Україна, 07300 Київська область, м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1, тел: +38067 373 79 83. Імпортёр: СП «ОПТИМА-ФАРМ, ЛТД» Україна, 01103, м. Київ, вул. Кіквідзе, 18-а, тел/факс: + 38(044) 490-53-10.

Посилання: 1. Орос М.М. Ефективність застосування препарату «Ланейра» для лікування захворювань периферичної нервової системи у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та його вплив на астенічний синдром. 2. Lewkowicz N, Piątek P, Namiecińska M, et al. Naturally Occurring Nervonic Acid Ester Improves Myelin Synthesis by Human Oligodendrocytes. Cells. 2019;8(8):786. Published 2019 Jul 29. doi:10.3390/cells8080786; 3. Di Stefano G, Di Leonardo A, Galosi E, Truini A, Cruccu G. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. J Pain Res. 2019;12:1341-1351. Published 2019 Apr 26. doi:10.2147/JPR.S190231; 4. Bureković A, Terzić M, Alajbegović S, Vukojević Z, Hadžić N. The role of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment. Bosn J Basic Med Sci. 2008;8(4):341-345. doi:10.17305/bjbm.2008.2894; 5. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neurosci Ther. 2020;26(1):5-13. doi:10.1111/cns.13207

При виникненні питання щодо продуктів компанії «УАБ «ФАРМЛІГА», ви можете звернутися до нас за адресою: «УАБ «ФАРМЛІГА», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. email: info@farmlyga.lt. Даний матеріал призначений виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідує професійні та наукові цілі. Схвалено для друку вересень 2023 року.

Сучасні можливості в лікуванні полінейропатій, у фокусі нервова кислота

Зростання поширеності захворювань судинного ґенезу й запального характеру та метаболічних порушень супроводжується збільшенням частоти таких ускладнень, як різноманітні нейропатії (периферична нейропатія, полінейропатія, радикулопатія, демієлінізуюча нейропатія тощо). Це зумовлює пошук ефективних підходів до лікування таких станів. Одним із них є застосування комплексних препаратів вітамінів групи В, жирних кислот, мікроелементів та інших складових, які сприяють відновленню функцій периферичних нервів.

Периферична нейропатія (ПН) — це ураження периферичної нервової системи, за якого страждають тіла нейронів, корінці спинномозкових нервів, нервові стовбури чи термінальні волокна [1].

Найпоширенішими причинами розвитку ПН є:

- Цукровий діабет (ЦД) — в усіх пацієнтів із ЦД виникає та чи інша форма нейропатії; симптоми печіння та поколювання, біль майже у 30%; як пізні ускладнення ПН діагностують близько у 50%; 11-25% пацієнтів можуть мати ПН ще на предіабетичній стадії [2].
- Інші системні захворювання (дефіцити вітамінів, гіпотиреоз, ВІЛ-інфекція тощо).
- Автоімунні захворювання (хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія, синдром Гієна-Барре).
- Токсичні ураження алкоголем, свинцем та іншими речовинами, вплив хіміотерапії.
- Спадкова схильність.
- Екологічні чинники (травми, зокрема вібраційні, тяжке переохолодження) [3].

Здебільшого за периферичної нейропатії патогенетичний вплив на сенсорні нерви зумовлює втрату чутливості й частий біль або дискомфорт. Переважно такі пацієнти відчують пекучий біль, поколювання, оніміння у дистальних ділянках тіла, іноді навіть слабкість. У разі певних форм, зокрема автоімунних периферичних нейропатій, також порушується моторна функція. Морфологічним субстратом ураження периферичних нервів частіше є не запальний процес, а дистрофічні зміни волокон оболонки та інтерстиціальної сполучної тканини. Тому різні за природою та характером ураження периферичної нервової системи неінфекційного походження об'єднують терміном «нейропатія». Множинні ураження периферичних нервів не запального, а дистрофічного характеру, мають назву полінейропатій [3].

Підходи до лікування периферичних нейропатій Комплекс нуклеотидів та вітамінів групи В

Як вважалося раніше, у процесі регенерації пошкоджених периферичних нервів ключову роль відіграє застосування нуклеотидів та комплексу вітамінів групи В (вітамін В₁₂ та фолієва кислота). Як нуклеотиди, так і вітаміни сприяють підвищенню синтезу фосфоліпідів, гліколіпідів і білків, які є основними компонентами мембрани нейронів [4].

Дані численних клінічних досліджень продемонстрували ефективність нуклеотидів (уридин, цитидин) за різних типів метаболічних полінейропатій. Ефективність усіх нуклеотидних препаратів базується загалом на наявності у відповідних лікарських формах уридину (який має різноманітні функції в нервовій системі) та його кількості, оскільки екзогенні нуклеотиди швидко дефосфорилуються після вживання. Доведено також, що вітамін В₁₂ у складі таких препаратів підсилює дію уридину [4].

L. Negro et al. (2014) оцінювали ефективність застосування комплексного препарату, кожна капсула якого (добова доза) містить 50 мг уридинмонофосфату*, 3 мкг вітаміну В₁₂ і 400 мкг фолієвої кислоти, у відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні в 76 центрах первинної медичної допомоги в Португалії за участю 212 пацієнтів із різними формами нейропатії. Пацієнти могли продовжувати отримувати звичайну терапію, додатково їм призначали приймання однієї капсули комплексного препарату щодня протягом 60 днів. Клінічне оцінювання виконували на вихідному рівні та через 60 днів після початку дослідження. Основним критерієм ефективності була оцінка болю (за трьома показниками: інтенсивність болю на поточний момент, найінтенсивніший біль упродовж останніх тижнів, середня інтенсивність болю протягом останніх 4 тиж.; оцінка від 1 [болю немає] до 10 [максимальний]) за допомогою валидованого опитувальника PDQ. Також оцінювали кількість прийнятих лікарських препаратів на початку та закінченні дослідження для виявлення зменшення їх застосування.

Результати підтвердили зміну середньої інтенсивності болю проти вихідного рівня (6,6±2,0) до 3,7±1,8 (p<0,001) на 60-й день. Інтенсивність найсильнішого болю протягом останніх тижнів (7,6±1,8) через 60 днів знизилася до 4,7±1,9 (p<0,001). Вихідний показник інтенсивності болю впродовж останніх 4 тиж. (6,5±1,9) через 60 днів знизився до 3,9±1,7 (p<0,001). Загальна середня оцінка за PDQ проти вихідного візиту (17,5±5,7 пунктів) знизилася до 8,8±5,2 пунктів (p<0,001). Приймання супутніх лікарських препаратів на момент фінального візиту зменшилося у більшості пацієнтів (75,6%) проти вихідного рівня [6].

Отже, застосування комплексних препаратів уридину, вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти є ефективним за різних форм нейропатій. Ці компоненти відіграють ключову роль у процесі регенерації ушкоджених периферичних нервів, сприяють зменшенню болю, поліпшенню якості життя та зменшенню потреби у застосуванні супутніх препаратів. Профіль безпеки комбінації уридину з вітаміном В₁₂ і низький ризик лікарської взаємодії свідчать на користь застосування цього комплексу в пацієнтів із периферичними нейропатіями, незалежно від їхніх причин [4].

В осіб із діабетичною полінейропатією зростає рівень фактора некрозу пухлин α (ФНП-α/TNF-α), причому він є вищим за больової форми діабетичної полінейропатії, ніж у пацієнтів без болю [8-11]. У дослідженнях на тваринних моделях було продемонстровано, що інгібування ФНП-α сприяє значущій редукції симптомів нейропатії, а V. Nádro et al. (2021) встановили позитивний кореляційний зв'язок між впливом α-ліпоевої кислоти на ФНП-α і поліпшенням порогу чутливості [12, 13].

Додаткова користь вітамінів групи В

Окрім соматичної, для ЦД характерна й автономна нейропатія. Зазвичай вона супроводжує сенсомоторні порушення, але іноді її ознаки «виходять на перший план». Клінічна картина залежить від того, яка система залучена до патологічного процесу. У разі дисфункції серцево-судинної системи відзначаються тахікардія спокою, ригідний ритм, ортостатична гіпотензія. Також можливі безбольова ішемія та інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, інсульт. Автономна нейропатія з ураженням серцево-судинної системи — одне з найтяжчих і поширених ускладнень ЦД, яке вп'ятеро підвищує ризик летального наслідку в таких хворих і може стати причиною раптової смерті [14].

Як відомо, одним із найбільш ігнорованих серйозних ускладнень ЦД є кардіальна автономна нейропатія (КАН) [15]. Розвивається КАН внаслідок ушкодження нервових волокон, що іннервують серце й судини, призводячи до порушення контролю серцевого ритму та гемодинаміки, що зумовлює високий ризик смертності. Поширеність КАН іноді сягає 90%, проте поінформованість практичних лікарів щодо неї досі є невисокою. Недооцінка симптомів КАН набуває особливої небезпеки за розвитку у пацієнтів із ЦД гострих церебральних подій через посилення вегетативної дисфункції та кардіоваскулярних порушень [16].

Доведено, що приймання вітамінів групи В сприяє зменшенню ризику серцево-судинних подій, зокрема інсульту. Протягом останніх років опубліковано результати кількох великих метааналізів, у яких вивчали вплив терапії, спрямованої на зниження рівня гомоцистеїну, найважливішими регуляторами метаболізму якого є вітаміни групи В, на ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Власне, підвищений вміст гомоцистеїну є незалежним прогностичним чинником серцево-судинних захворювань і смертності пацієнтів. Також відомо, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) підвищує ризик розвитку та прискореного прогресування низки захворювань центральної нервової системи. Гомоцистеїн — ключовий проміжний продукт у реакціях метилювання, що утворюється з метіоніну; він може оборотно перетворюватися

на метіонін або амінокислоту цистеїн. Перебіг цих реакцій відбувається за участю ферментів (метилентетрагідрофолатредуктази, метіонінсинтази, цистатіонсинтази, метилтрансферази), кофакторами яких є фолієва кислота, а також інші вітаміни групи В, зокрема вітаміни В₆ і В₁₂.

Незалежно від причини ГГЦ механізм її розвитку полягає насамперед у зниженні активності реакції реметилювання, за якої відбувається відновлення гомоцистеїну до метіоніну (що забезпечує подальшу передачу метилової групи для виконання реакцій обміну). За функціональної недостатності 5-метилтетрагідрофолату гомоцистеїн починає накопичуватися в клітині та виводитися до міжклітинного простору і плазми крові. Зважаючи на низьку швидкість виведення гомоцистеїну нирками його концентрація в крові поступово зростає.

У разі порушення роботи однієї або декількох ферментних систем, спричиненого дефіцитом вітамінів групи В, надлишок гомоцистеїну накопичується спочатку в клітинах, а потім у плазмі крові, спричиняючи розвиток ГГЦ — патологічного стану, що асоціюється з досить серйозними наслідками для організму. Насамперед страждає ендотелій судин: розвиваються системна ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, активація агрегації тромбоцитів, гіперкоагуляція. Нині ГГЦ визнано незалежним чинником ризику судинних катастроф (інфаркту міокарда, мозкових інсультів, венозних тромбозів), низки захворювань нервової системи та збільшення смертності від усіх причин [18]. Цій проблемі також був присвячений масштабний метааналіз Y. Ji et al. (2013), який охоплював результати 14 досліджень (загальна кількість пацієнтів — 54913; вік — 52,0-68,9 року; період спостереження — 24-87 міс.). Тільки в одній із робіт вивчали ізолюваний вплив вітамінів групи В на ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Результати метааналізу свідчать про зменшення ризику розвитку інсульту (як геморагічного, так і ішемічного) у відповідь на зниження рівня гомоцистеїну внаслідок приймання вітамінів групи В (відносний ризик 0,93; 95% довірчий інтервал 0,86-1,00; p=0,04). Автори дослідження вивчали також питання доклінічного дефіциту вітаміну В₁₂. Виявлено позитивну тенденцію до профілактики розвитку інсульту в пацієнтів, у яких вихідний рівень вітаміну В₁₂ становив 322-400 пмоль/л. На підставі отриманих результатів вчені дійшли висновку, що пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань необхідне ретельне обстеження для своєчасного виявлення гіповітамінозу В₁₂ і корекція його рівня у разі дефіциту [19]. Додаткове приймання вітамінів групи В сприяє зниженню ризику інсульту та інших серцево-судинних подій, що є дуже важливим для пацієнтів, у яких цей ризик підвищений, зокрема через автономну нейропатію.

Жирні кислоти

Останнім часом дослідники приділяють увагу впливу жирних кислот (ЖК) на нервову систему. Нервові волокна переважно складаються з мієлінової оболонки та аксонів, причому мієлінова оболонка оточена товстим ліпідним шаром, який визначає швидкість проведення нервового імпульсу. Вміст ліпідів у мієліні становить 70%. Особливістю хімічного складу нервової тканини є переважання складних полярних ліпідів (сфінголіпідів, гліколіпідів, фосфоліпідів) і холестерину та незначний вміст тригліцеридів, що зумовлено специфікою функцій (генерація нейронного потенціалу, проведення й синаптична передача імпульсу). Крім стеаринової, олеїнової та ліноленої (С18 жирні кислоти) до складу сфінгомієліну і цереброзиду входять лігноцеринова, церебронова і нервонова жирні кислоти [20].

На окрему увагу заслуговує нервонова кислота (цис-15-тетракозенова кислота, С24:1ω-9) — довголанцюгова ненасичена ЖК, компонент розгалуженого ланцюга таких ліпідів, як фосфатидилхолін, сфінгомієлін і церамід. Вона вважається однією з найважливіших структурних сполук у нервовій системі, а її синтез є найважливішим процесом у ліпідному гомеостазі мієлінової оболонки [21].

Введення нервонової кислоти зменшує симптоми моторних розладів у мишей із хворобою Паркінсона та обмежує в них збільшення ваги. Дефекти в мікосомальному біосинтезі жирних кислот із дуже довгим ланцюгом,

Примітка. *Полінукліотидні комплекси, що є в Україні у вигляді лікарських засобів містять усього по 3 мг уридину без ключових вітамінів групи В.

Початок на попередній стор.

зокрема нервової, у мишей мутантних ліній («стрибаючих» і «тремтячих») супроводжуються порушенням мієлінізації. Нервова кислота та її сфінгомеліни є спеціальним матеріалом для мієлінізації в немовлят і ремієлінізації у хворих на розсіяний склероз (РС).

Дані посмертного дослідження сфінголіпідів головного мозку пацієнтів з адренолейкодистрофією підтвердили знижений рівень нервової кислоти і підвищений рівень стеаринової кислоти. Подібні результати отримано за посмертного дослідження сфінголіпідів мозку пацієнтів із РС, зокрема, у них виявлено знижений вміст нервової кислоти у складі сфінгомеліну еритроцитів. Отже, порушення обміну нервової кислоти та її сфінголіпідів, що супроводжуються зниженням її вмісту в організмі, можуть призвести до розвитку багатьох захворювань, пов'язаних із демієлінізацією, а з'ясування цих механізмів має вирішальне значення для дослідження потенційних терапевтичних підходів до їх лікування. Дієта, збагачена нервовою кислотою або її попередниками, а також вживання добавок, що містять нервову кислоту, є надзвичайно корисними за таких станів. Зокрема, добавки нервової кислоти полегшують перебіг неврологічних захворювань, ЦД, онкопатологій [22, 23].

Комплексний засіб Ланейра – поєднання потужних компонентів для терапії полінейропатій

Вітаміни групи В та нервова кислота разом із низкою інших компонентів (α-ліпоева кислота, ацетил-L-карнітин, екстракт чорниці, цинк, селен) входять до складу комплексного препарату **Ланейра**, приймання якої сприяє активізації відновлювальних процесів в організмі та поліпшенню стану центральної й вегетативної нервової систем за:

- Нейропатій різного генезу, зокрема алкогольної та діабетичної.
- Радікулопатії за корінцевого синдрому.
- Периферичного нейропатичного болю та невралгії.
- ЦД, метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, зниження толерантності до глюкози.
- Астенії [24].

Ацетил-L-карнітин

Як відомо, ацетил L-карнітин бере участь у метаболізмі жирних кислот і вуглеводів, захищає тканини мозку від ішемії через енергетичне забезпечення організму. Має антиоксидантну, мембраностабілізуючу та нейропротекторну дію (відновлює проведення нервового імпульсу, поліпшує метаболізм периферичних нервів і клітинний обмін); модулює активність фактора росту нервів, а також чинить холіномітичну дію завдяки структурній подібності до ацетилхоліну; поліпшує процеси регенерації нервових клітин за уражень периферичних нервів, зокрема через стимулювання синтезу фосфоліпідів для побудови мембран [24].

Тривале підтримання стану нормоглікемії у хворих із виразними ознаками діабетичної нейропатії сприяє затримці прогресування деструктивних процесів у периферичних нервах. Тож одним із напрямів терапії є вплив на відомі ланки патогенезу. Оскільки за ЦД спостерігається дефіцит ацетил-L-карнітину, додаткове введення цієї речовини може скоригувати наслідки змін концентрації міоїнозиту та оксиду азоту, поліпшити регенерацію нервових волокон, зменшити інтенсивність болю в пацієнтів із маніфестною формою діабетичної нейропатії.

У дослідженні за участю пацієнтів із ЦД (середнього ступеня тяжкості та тяжким) було продемонстровано, що отримання ацетил-L-карнітину додатково до базисної терапії (дієта № 9, таблетовані цукрознижувальні препарати, інфузії пентоксифіліну) протягом двох тижнів сприяло поліпшенню функціонального стану периферичних нервів за показниками стимуляційної електронейроміографії (ЕНМГ). У групі базисної терапії спостерігалось зростання амплітуди М-відповіді на 7% (p>0,05), а в групі додаткового призначення ацетил-L-карнітину – на 12,9% (p<0,05) [25]. Як зазначили автори, оптимальний результат лікування фіксували за початкових стадій діабетичної нейропатії, що свідчить про потребу в лікувальних заходах до розвитку виразних структурних змін у периферичних нервах.

α-Ліпоева кислота

Ланейра містить α-ліпоеву кислоту, що сприяє зниженню больових відчуттів, підвищенню чутливості кінцівок і забезпечує ангиопротекцію [7]. Як кофермент мітохондріальних мультиферментних комплексів α-ліпоева кислота залучена до окиснювального карбоксилювання піровиноградної кислоти і α-кетокислот. Вона сприяє зниженню вмісту глюкози в крові, а також подоланню інсулінорезистентності, бере

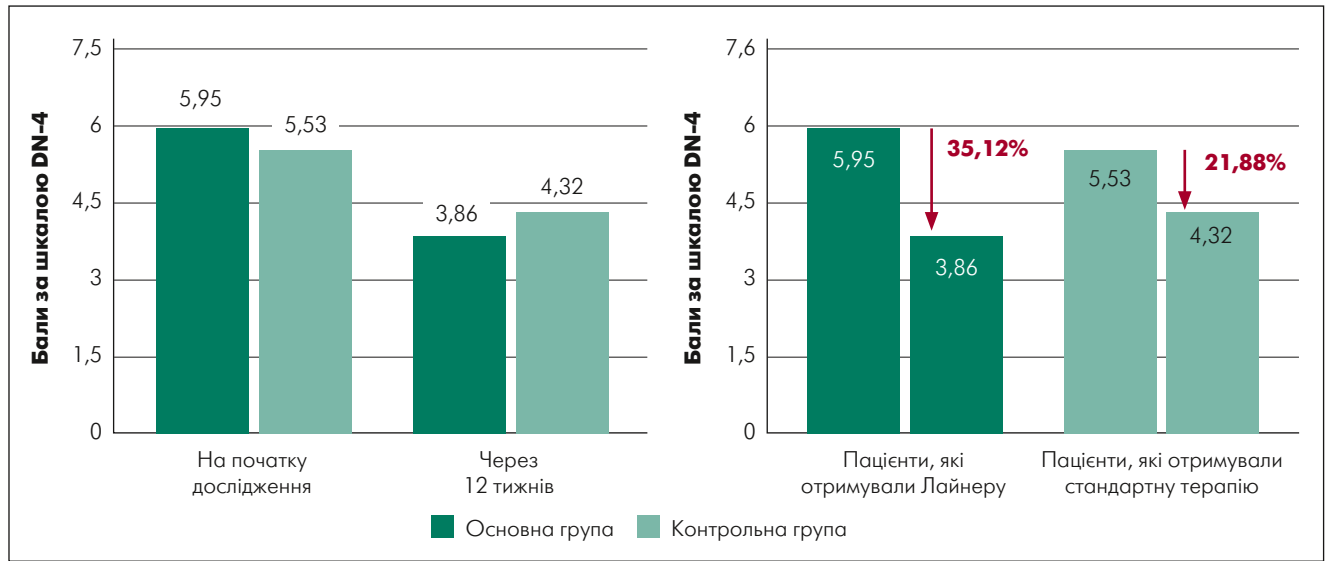


Рис. 1. Динаміка зміни виразності нейропатичного синдрому за шкалою DN-4 (критерій Вілкоксона [W]=861; p<0,00001)

Адаптовано за Орос М.М., Сабовчик А.Я. Ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і його вплив на астенічний синдром. Міжнародний неврологічний журнал. 2023. Вип. 19, № 5.

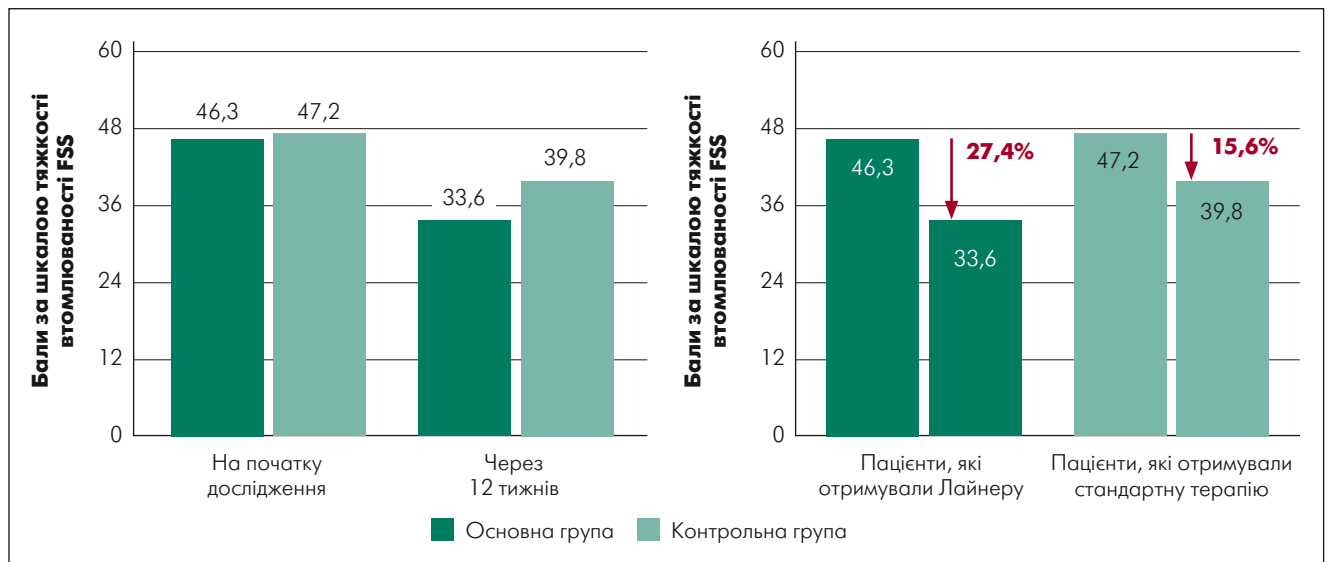


Рис. 2. Динаміка зміни тяжкості втомлюваності за шкалою FSS (критерій Стьюдента [t]=12,3; p<0,00001)

Адаптовано за Орос М.М., Сабовчик А.Я. Ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і його вплив на астенічний синдром. Міжнародний неврологічний журнал. 2023. Вип. 19, № 5.

участь у регуляції ліпідного та вуглеводного обміну, стимулює обмін холестерину та поліпшує ендоневральний кровотік. Завдяки антиоксидантним властивостям α-ліпоева кислота нормалізує функції нервів, уражених діабетичним процесом [24].

Результати досліджень свідчать про високу ефективність використання α-ліпоевої кислоти в лікуванні діабетичної периферичної нейропатії. На тлі приймання α-ліпоевої кислоти спостерігалось зменшення специфічних скарг пацієнтів, зокрема на загальну слабкість, запаморочення під час вставання, сухість у роті, що зумовлені порушеннями парасимпатичної іннервації та дисбалансом між тонічними впливами парасимпатичного й симпатичного відділів вегетативної нервової системи. Терапія α-ліпоевою кислотою сприяла значущому збільшенню амплітуди моторної відповіді спричиненого шкірно-симпатичного потенціалу. У пацієнтів зменшувалися ознаки депресії та тривожних розладів; спостерігалася позитивна динаміка частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. Внаслідок лікування α-ліпоевою кислотою знижувалася концентрація маломолекулярного діальдегіду в еритроцитах [26]. Усе це дає підставу стверджувати, що α-ліпоева кислота є ефективною в лікуванні периферичної вегетативної нейропатії.

Інші компоненти препарату Ланейра

Мікроелементи селен і цинк сприяють підвищенню швидкості проведення збудження нервовими волокнами, стабілізують клітинні мембрани. Цинк поліпшує метаболізм і дію деяких вітамінів, є складовим елементом багатьох металопротеаз, залучених до синтезу ДНК; стабілізує структуру інсуліну. Селен – мікроелемент з антиоксидантними властивостями, він входить до складу протеїнів, залучених до антиоксидантного захисту проти окиснювального стресу, що супроводжує неврологічні розлади. Сухий екстракт чорниці (*Vaccinium myrtillus*) забезпечує антиоксидантну дію, сприяє поліпшенню периферичної та венозної мікроциркуляції, нормалізує тонус судин [24].

Ефективність комплексного препарату Ланейра за периферичної нейропатії та астенічного синдрому

Як уже зазначалося, нервова кислота сприяє регенерації мієлінових оболонок, відновлює пошкоджені нервові волокна, усуває блокування передачі нервового імпульсу. Завдяки нервовій кислоті комплексний препарат

Ланейра, як зазначив М.М. Орос під час своєї доповіді «Метаболічна нейропатія: особливості патогенезу та лікування» на конференції «Pain control – мистецтво контролювати біль» (15 листопада 2023 р.), є потужним мієлінізатором, відновлює трофіку та зменшує біль за нейропатії [27].

Вміст ФНП-α відіграє важливу прогностичну роль у пацієнтів із діабетичною полінейропатією. У дослідженні B. Nádró et al. (2021) підтверджено позитивний кореляційний зв'язок між впливом α-ліпоевої кислоти на ФНП-α і поліпшенням порогу чутливості [13]. Збільшення рівня ФНП-α фіксували у пацієнтів із тяжким перебігом радікулопатій. Тому дослідження кореляцій стану пацієнта з ФНП-α має важливе практичне значення щодо корекції тактики лікування у цій популяції. Наявність астенії в пацієнтів із полінейропатіями і радікулопатіями є одним із чинників погіршення прогнозу захворювання і збільшення тривалості лікування. Тому врахування і корекція наявного астенічного синдрому може стати одним із ключових елементів лікування хронічних захворювань периферичної нервової системи, як-от полінейропатія та радікулопатія.

Цього року М.М. Орос і А.Я. Сабовчик вивчали ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із ЦД 2-го типу і його вплив на астенічний синдром [7]. У дослідженні взяв участь 41 пацієнт із ЦД 2-го типу (середній вік 54,5±7,6 року). До основної групи увійшли 22 (53,7%) пацієнти, які приймали препарат Ланейра, а до контрольної – 19 (46,3%) осіб зі стандартним лікуванням (комплекс нуклеотиди + вітаміни групи В). За отриманими даними, застосування Ланейри сприяло значущому зниженню виразності нейропатичного синдрому в пацієнтів із полінейропатіями. Так, за 12 тиж. лікування в основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, ознаки нейропатичного синдрому, за шкалою DN-4 для діагностики нейропатичного болю, зменшилися на 35,12%, а в контрольній – на 21,88%. Тобто в основній групі результат був на 60% кращим, ніж у групі контролю (рис. 1).

Застосування Ланейри сприяло виразнішому зменшенню рівня втомлюваності у пацієнтів із полінейропатіями – на 27,4% за 12 тижнів лікування, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 15,6% (рис. 2).

Тобто результат зниження рівня втомлюваності у пацієнтів основної групи, які приймали препарат Ланейра, був на 75,6% кращим, ніж у контрольній групі. На тлі приймання

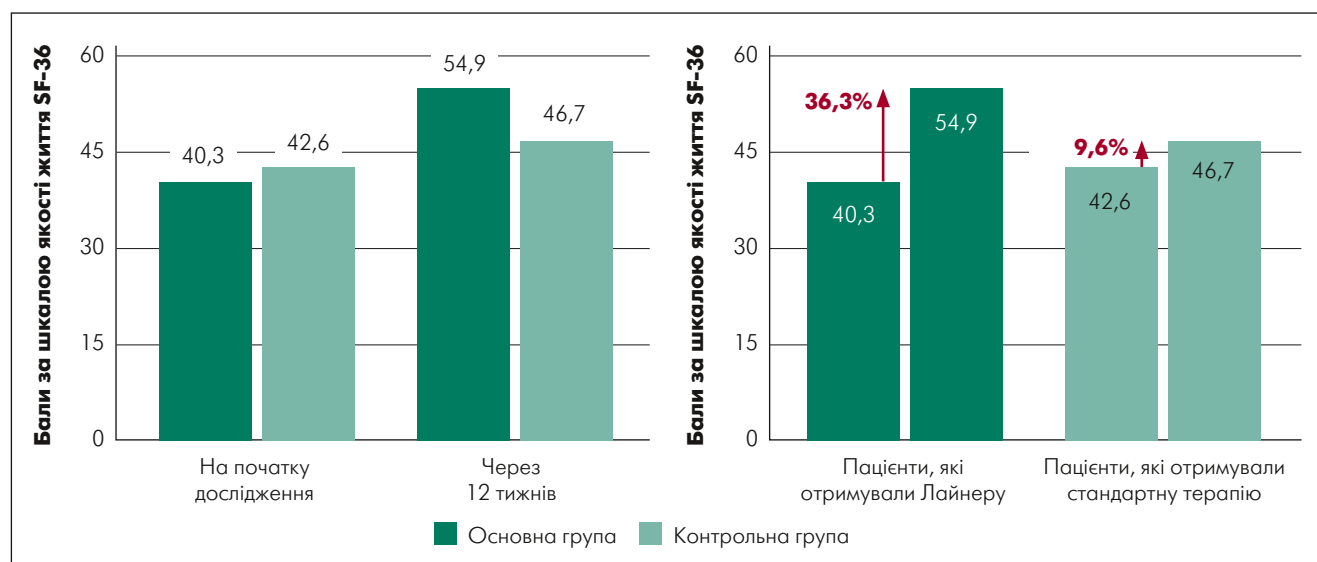


Рис. 3. Динаміка поліпшення якості життя за шкалою SF-36

Адаптовано за Орос М.М., Сабовчик А.Я. Ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і його вплив на астеничний синдром. Міжнародний неврологічний журнал. 2023. Вип. 19, № 5.

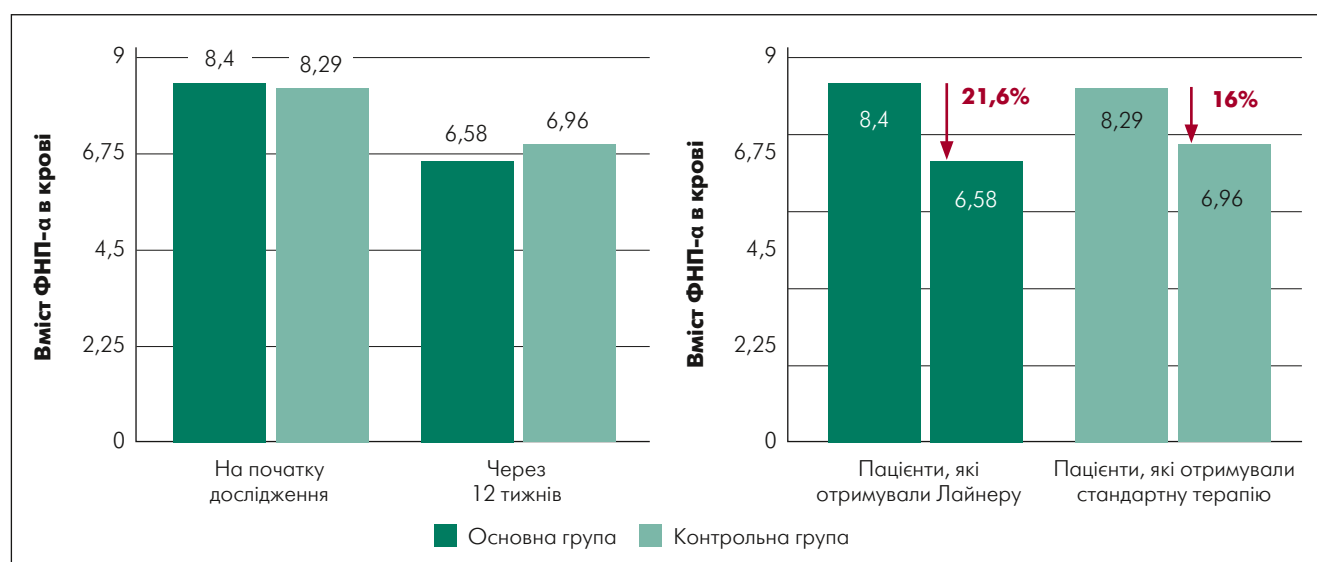


Рис. 4. Динаміка вмісту ФНП-а в крові пацієнтів

Адаптовано за Орос М.М., Сабовчик А.Я. Ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і його вплив на астеничний синдром. Міжнародний неврологічний журнал. 2023. Вип. 19, № 5.

препарату Ланейра у пацієнтів із полінейропатіями суттєво поліпшився показник якості життя, визначений за 36-пунктовою шкалою оцінювання якості життя (SF-36): на 36,3% за 12 тиж. лікування, тоді як пацієнтів контрольної групи — лише на 9,6% (рис. 3).

Крім того, терапія Ланейрою сприяла суттєвому зниженню рівня ФНП-а у крові пацієнтів основної групи — на 21,6%, тоді як у учасників контрольної групи цей показник знизився лише на 16%. Порівняння груп за показниками нервової провідності на початку і наприкінці дослідження не підтвердило статистично значущого результату щодо зміни провідності нервовими волокнами. Під час вивчення кореляційного зв'язку між ФНП-а і показниками за шкалами DN-4, FSS і SF-36 було встановлено пряму кореляцію із середньою силою зв'язку щодо виразності нейропатичного болю (DN-4: $r=0,45$; $p=0,003$) і тяжкості втоми (FSS: $r=0,31$; $p<0,05$), а також обернену кореляцію із середньою силою зв'язку за рівнем якості життя (SF-36: $r=-0,5$; $p=0,0009$).

Основні висновки, яких дійшли автори, є такими:

1. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-а, виразністю нейропатії й рівнем втоми, виявлено обернений кореляційний зв'язок між рівнем ФНП-а і показником за шкалою оцінювання якості життя, вміст ФНП-а може розглядатися як маркер виразності нейропатії.

2. В основній групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, виразність нейропатичного синдрому вдалося знизити на 35,12% за 12 тиж. лікування, а в контрольній (які отримували терапію — комплекс нуклеотиди+вітаміни групи В) цей показник становив 21,88%; результат зниження ознак нейропатичного синдрому за шкалою DN-4 в основній групі був на 60% кращим за показник контрольної групи.

3. Пацієнти, які приймали препарат Ланейра, демонстрували виразніше зменшення рівня втоми — на 27,4% за 12 тиж. лікування, тоді як у контрольній групі — лише на 15,6%, тобто результат зниження рівня втоми на тлі терапії Ланейрою був на 75,6% кращим за показник контрольної групи.

4. У пацієнтів основної групи, які приймали препарат Ланейра, спостерігалось збільшення показника якості життя за SF-36 — на 36,3% за 12 тиж. лікування, тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 9,6%, тобто результат поліпшення якості життя в разі приймання препарату Ланейра був у чотири рази кращим за показник контрольної групи.

5. Приймання препарату Ланейра сприяло виразнішому зменшенню рівня ФНП-а — на 21,6%, тоді як у контрольній групі пацієнтів цей показник становив 16%.

6. Результат зниження рівня втоми в групі пацієнтів, які приймали препарат Ланейра, був на 35% кращим за показник контрольної групи.

7. Препарат Ланейра добре переносився, побічних ефектів не зареєстровано.

8. Результати застосування препарату Ланейра дають підстави розглядати його як препарат вибору при лікуванні діабетичної полінейропатії завдяки статистично значущому позитивному впливу на симптоматику захворювання [7].

Висновки

У схемі ведення пацієнта з нейропатією поруч із терапією, спрямованою на причину захворювання і нейропатичний біль, а також симптоматичним лікуванням, важливе місце належить зміні способу життя (дієта, фізична активність) і застосуванню добавок вітамінів, альбумінів, кислот тощо. Саме до таких належить комплексний препарат Ланейра. Його діючі речовини допомагають подолати проблеми, пов'язані з порушенням функцій периферичної нервової системи:

- Комплекс вітамінів групи В сприяє регенерації пошкоджених периферичних нервів, підвищенню синтезу фосфоліпідів, гліколіпідів і білків, які є основними компонентами мембрани нейронів; зменшує ризик серцево-судинних подій, зокрема інсульту.

- Нервонова кислота є важливим компонентом мієлінової оболонки нервів, необхідним для відновлення пошкоджених нервових волокон; вона усуває блокування передачі нервового імпульсу; вживання добавок нервонової кислоти полегшує перебіг неврологічних захворювань, ЦД, онкопатологій.

- Дія α -ліпоєвої кислоти спрямована на зменшення больових відчуттів, підвищення чутливості в кінцівках; забезпечує ангіопротекцію; сприяє зниженню вмісту глюкози в крові; зменшує інсулінорезистентність; сприяє регуляції ліпідного та вуглеводного обміну; поліпшує ендоневральний кровотік.

- Ацетил-L-карнітин поліпшує метаболізм як на рівні клітин, так і периферичних нервів загалом, сприяє проведеному нервового імпульсу.

- Селен і цинк чинять помірну анагетичну дію, підвищують швидкість проведення імпульсу нервовими волокнами, стабілізують клітинні мембрани.

- Екстракт чорниці чинить антиоксидантну дію, сприяє поліпшенню периферичної та венозної мікроциркуляції, нормалізації судинного тону.

Завдяки такій потужній комплексній дії препарат Ланейра доцільно застосовувати як засіб додаткової терапії для лікування діабетичної полінейропатії, оскільки він забезпечує зменшення нейропатичного болю, зниження рівня втоми і підвищення якості життя пацієнтів.

Ланейра також рекомендована як засіб для лікування нейропатії різного генезу, радікулопатії, периферичного нейропатичного болю та невралгій, ЦД, метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, астенії. Рекомендована добова доза Ланейри для дорослих становить 1-2 таблетки на добу під час їди. Тривалість курсу лікування визначається індивідуально. Для виразнішого ефекту, як зазначив Михайло Михайлович Орос під час свого виступу, рекомендовано приймати препарат Ланейри по 2 таблетки на добу протягом 3-4 місяців.

Література

1. Зозуля І.С., Зозуля А.І., Волосовець А.О., Бігун І.Ю. Нейропатії: діагностика, диференційна діагностика, лікування. *Український медичний часопис*. 2019. Вип. 2, № 130. Т. 2 — III/IV. URL: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-140110-nejropatiyi-diaagnostika-diferentsijna-diaagnostika-likuvannya>.
2. Mervaala E., Isomaa V. Настанова 00495. Діабетична нейропатія. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00495&format=pdf>.
3. Пулик О.Р. Нервові хвороби та нейрохірургія. Захворювання периферичної нервової системи. Методичні рекомендації для самопідготовки до семінарських занять лікарів за фахом «Загальна практика — сімейна медицина». Ужгород, 2004. 26 с.
4. Монтеро Дж., Данилов А.Б. Роль нуклеотидів в ліценні периферических нейропатій. *Manage pain*. 2015. Vol. 4. P. 33-38.
5. Lauretti G.R., Omasa M., Pereira A.C., de Mattos A.L. Clinical evaluation of the cytidine-uridine-hydroxycobalamin complex as adjuvant in the management of the chronic neuropathic low back pain. *Coluna*. 2005. Vol. 3. P. 73-6.
6. Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag*. 2014 May. Vol. 4, № 3. P. 191-6.
7. Орос М.М., Сабовчик А.Я. Ефективність застосування препарату Ланейра для лікування захворювань периферичної нервової системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і його вплив на астеничний синдром. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2023. Vol. 19, № 5.
8. Mohja A. et al. Tumor necrosis factor- α is a novel biomarker for peripheral neuropathy in type II diabetes mellitus: a clinical and electrophysiological study. *Egyptian Neurology and Rehabilitation*. 2017. Vol. 44, № 2. P. 83-90.
9. Chanda D., Adhya S. Correlation of level of TNF- α with severity of Diabetic Polyneuropathy in Type-2 Diabetes Mellitus. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016. Vol. 15, № 8. P. 13-15.
10. Ristikj-Stomnaroska D., Risteska-Nejashmikij V., Papazova M. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Open Access. Maced. J. Med. Sci*. 2019. Vol. 7, № 14. P. 2267-2270.
11. Mu Z.P., Wang Y.G., Li C.Q. et al. Association Between Tumor Necrosis Factor- α and Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: a meta-analysis. *Mol. Neurobiol*. 2017 Mar. Vol. 54, № 2. P. 983-996.
12. Shi X., Chen Y., Nadeem L., Xu G. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J. Neuroinflammation*. 2013 Jun 4. Vol. 10. P. 69.
13. Nádró B., Lőrincz H., Molnár Á. et al. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res*. 2021. Vol. 49, № 5. e:3000605211012213.
14. Нейропсихіатричні прояви ендокринних захворювань. *Медицина світу*. URL: <http://msvitu.com/archive/2014/november/article-1.php?print=1>.
15. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26, № 6. P. 1895-1901.
16. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc. J*. 2018. Vol. 14, № 4. P. 251-256.
17. Lucocq M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab*. 2000. Vol. 71, № 1-2. P. 121-38. DOI: 10.1006/mgme.2000.3027.
18. Fan R. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome 2017.
19. Ji Y., Tan S., Xu Y. et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis. *Neurology*. 2013 Oct. Vol. 81, № 15. P. 1298-307.
20. Сибіль М.Г. Клінічна біохімія. Львів, 2015.
21. Song W. Cognitive improvement effect of nervonic acid and essential fatty acids on rats ingesting Acer truncatum Bunge seed oil revealed by lipidomics approach. *Food Funct*. 2022.
22. Phung N.V., Rong F., Xia W.Y. et al. Nervonic acid and its sphingolipids: Biological functions and potential food applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023 Apr. Vol. 28. P. 1-20.
23. Sargent J.R., Coupland K., Wilson R. Nervonic acid and demyelinating disease. *Med Hypotheses*. 1994 Apr. Vol. 42, № 4. P. 237-42.
24. Ланейра (Laneyra) Інструкція. URL: <https://compendium.com.ua/dec/561517>.
25. Павлович Л.Б., Білоус І.І., Маслянок В.А. та ін. Ацетил-L-карнітин у лікуванні діабетичної нейропатії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. Vol. 6, № 54. P. 116-117.
26. Сергієнко О.О., Сергієнко В.О. Альфа-ліпоєва кислота (альфа-ліпон) у лікуванні діабетичної периферичної нейропатії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2008. Vol. 1, № 13.
27. Орос М.М. Метаболічна нейропатія: особливості патогенезу та лікування. Доповідь на конференції «Pain control — мистецтво контролювати біль» 15.11.2023. URL: <https://dropmefiles.com.ua/ua/HGZnk93mf>.

Підготувала **Наталія Купко**

Неврологічні захворювання та вітамінодефіцитні стани: чи все нам відомо?

За матеріалами Міжнародної неврологічної конференції «XV Нейросимпозіум» (12-15 вересня 2023 р., Львів, Україна)

У вересні поточного року Львів приймав учасників Міжнародної неврологічної конференції «XV Нейросимпозіум», яка розпочала осінній освітній неврологічний сезон. У межах заходу, що проходив у змішаному форматі (офлайн і онлайн), відбувся сателітний симпозіум, під час якого учасники обговорювали актуальну проблему – зв'язок неврологічних порушень і вітамінодефіцитних станів.



Сьогодні добре відомо про важливу біологічну роль вітамінів для функціонування організму людини, зокрема через їхню залученість до процесів, що відбуваються на клітинному рівні. Нині описано 13 різних типів вітамінів,

класифікованих за біологічною та хімічною активністю, які поділяють на дві великі групи: водо- та жиророзчинні вітаміни. Водорозчинні, як-от вітаміни групи В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₈, В₉, В₁₂) і вітамін С, на відміну від жиророзчинних, не зберігаються в організмі, тому є потреба в щоденному їх споживанні. Вітамінний статус організму людини залежить від багатьох чинників. Різний доступ до адекватного харчування і медичної допомоги зумовлює значні відмінності щодо її дефіцитного статусу в країнах із низьким / високим рівнем доходу.

Погляд невролога на взаємозв'язок клінічних ознак і дефіциту вітамінів групи В, особливі стани, спричинені вітамінодефіцитами та практичні шляхи діагностичного пошуку представила у своїй доповіді д.мед.н., професорка кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ) **Тетяна Миколаївна Слободін**.

— Як зазначила пані Слободін, лікар будь-якої спеціальності у своїй практиці стикається з явищем полінейропатії. Для цього стану характерне симетричне ураження периферичної нервової системи, що зазвичай спричинює сенсорний, моторний та/або вегетативний дефіцит. Через неоднорідність причин етіологічна діагностика полінейропатії є доволі складним процесом (Ducsi, 2022).

Чинниками, що призводять до полінейропатії, можуть бути цукровий діабет (ЦД), зловживання алкоголем, генетичні захворювання, дефіцит харчування, токсичність ліків, аутоімунні причини, інфекції та злоякісні новоутворення (Paspoor, 2013; Felix, 2010).

За даними різних країн світу, найбільшу частку (30-66%) серед причин периферичної полінейропатії становить ЦД (England, 2004). Тоді як від 20 до 46% випадків причин полінейропатії лишаються неуточненими (ідіопатичні нейропатії). Серед них значна кількість, ймовірно, пов'язана з дефіцитом вітамінів групи В. Діабетична периферична полінейропатія є найпоширенішим захворюванням периферичних нервових волокон, однак не всі пацієнти із ЦД та полінейропатією можуть мати діабетичну полінейропатію (Freeman et al., 2009).

Так, за різними даними, у 10-50% пацієнтів із діабетом є додаткові причини, що можуть призводити до розвитку полінейропатії, наприклад нейротоксична дія медикаментів, метаболічний синдром, ниркова недостатність, хронічна демієлінізуюча полінейропатія, зловживання алкоголем та дефіцит вітаміну В₁₂. Дефіцит В₁₂ може бути спричинений шлунково-кишковими захворюваннями, як-от гастрит, синдром мальабсорбції, целиакія, хвороба Крона, панкреатит, застосуванням препаратів для лікування захворювань ШКТ, що блокують абсорбцію В₁₂ (приймання антагоністів H₂-рецепторів або інгібіторів протонної помпи >12 міс.), нерациональної харчовою дієтою, алкоголізмом, спадковим дефіцитом транскобаламіну, резекцією шлунка (Langan, 2011).

Згідно з настановами Американського товариства метаболічної та бариатричної хірургії (ASMBS, 2017) пацієнтам, які перенесли бариатричне хірургічне втручання, рекомендовано приймати перорально 1 мг вітаміну В₁₂ пожиттєво (Parrott et al., 2017).

Особливої уваги потребують пацієнти, які отримують метформін за терапії ЦД. Гіповітаміноз В₁₂ нині вважається поширеною побічною реакцією у пацієнтів, які приймають метформін, особливо у тих, хто лікується вищими його дозами або така терапія триває >4 місяці.

Вважається, що механізм цього явища є мультифакторним: зміна моторики кишківника, підвищення інтестинальної концентрації глюкози (що призводить до надмірного бактеріального росту та мальабсорбції), а також інгібування всмоктування комплексу

вітаміну В₁₂ та внутрішнього фактора Касла (спричиняють дефіцит цього вітаміну) (Vauman et al., 2000).

Американська діабетична асоціація (ADA, 2022) наголошує, що через зв'язок біохімічного дефіциту вітаміну В₁₂ із тривалим застосуванням метформіну слід регулярно виконувати моніторинг у цій когорті пацієнтів. Нині немає ідеального тесту для визначення вітамінодефіциту, тому клінічний стан пацієнта та його анамнез мають найважливіше значення під час встановлення діагнозу.

У разі ізольованих неврологічних симптомів, причину яких неможливо встановити, слід розглядати діагноз дефіциту вітамінів групи В, оскільки неврологічні порушення можуть прогресувати і стати незворотними. Пацієнти з такими станами отримують користь лікування, навіть якщо неможливо встановити чіткий діагноз дефіциту або виявлено лише субоптимальний рівень вітамінів («граничний дефіцит») (Pfeiffer, 2009; David Smith, 2012). Це також підтверджують дані дослідження M. Hakim et al. (2018), у якому пацієнти з периферичною полінейропатією різної етіології отримували вітаміни групи В (зокрема, В₁, В₆ і В₁₂) у високих дозах протягом 90 днів без попереднього визначення їхніх рівнів. Завдяки лікуванню пацієнти відчули прогресуюче полегшення стану, зменшення таких симптомів, як біль, печіння, парестезії та оніміння.

Різноманітність нейропсихіатричних змін спостерігають також і через дефіцит фолієвої кислоти. Крім ознак полінейропатії, у таких пацієнтів можуть виникати депресивні розлади, дратівливість, безсоння, когнітивне уповільнення, забудькуватість, деменція, психотичні розлади, екстрапірамідні порушення (Langan, 2011).

Доцільно перевіряти рівень дефіциту вітаміну В₁₂ у пацієнтів із недостатністю фолієвої кислоти, оскільки це може мати очевидну позитивну реакцію на приймання добавок фолієвої кислоти з нормалізацією гематологічних показників. Однак застосування фолієвої кислоти не може чинити впливу на неврологічні порушення, спричинені дефіцитом вітаміну В₁₂, що, своєю чергою, зумовлюватиме їх незворотне

прогресування в разі корекції виключно нестачі фолієвої кислоти без додаткового призначення вітаміну В₁₂.

Дефіцит вітаміну В₁₂ зазвичай розвивається протягом багатьох років, оскільки загальних запасів в організмі в багатьох випадках достатньо для забезпечення адекватного рівня вітаміну впродовж 5-10 років. У разі легкого та помірного дефіциту В₁₂ розвивається макрочитарна та мегалобластна анемія, що може супроводжуватись слабкістю, задишкою, відчуттям прискореного серцебиття. Проте, якщо В₁₂-дефіцитна анемія є зворотним явищем, симптоми полінейропатії, яка виникає внаслідок тяжкого дефіциту цього вітаміну, навпаки, можуть призводити до незворотних процесів в організмі людини.

Початкова двобічна периферична нейропатія може прогресувати до дегенерації аксонів, і якщо не призначити лікування вітамінодефіциту – спричинити загибель нейронів. На початку захворювання може виникнути порушення пропріоцепції, вібраційного відчуття та арефлексії. Такі пацієнти скаржаться на незграбність, погану координацію і труднощі під час ходи. Без належного лікування у них розвиваються слабкість і скутість (на кшталт спастичної атаксії).

У разі виконання нейровізуалізації методом магнітно-резонансної томографії (МРТ) у пацієнта з дефіцитом В₁₂ можна виявити класичні зміни підгострої комбінованої дегенерації дорсального (заднього) і бічного стовпів спинного мозку внаслідок демієлінізації, описані як «перевернута V-подібна картина» в шийному і грудному відділах спинного мозку (Stabler, 2013).

Призначення пацієнтам із діагностованою периферичною нейропатією комплексу вітамінів В₁, В₆ і В₁₂ сприяє редукції симптомів протягом усього курсу лікування. За даними дослідження NENOIN, у пацієнтів, які отримували лікування препаратом комбінації вітамінів В₁, В₆ і В₁₂, вдалося усунути щонайменше один легкий симптом периферичної нейропатії будь-якого генезу або один «помірний» симптом класифікувати як змінений за тяжкістю на «легкий» (Hakim et al., 2018).

Сьогодні зареєстрований в Україні препарат **Нейробион**, що містить 100 мг вітаміну В₁, 100 мг вітаміну В₆ і 1 мг вітаміну В₁₂, для ефективного лікування станів, що пов'язані з дефіцитом вітамінів групи В, забезпечуючи добову потребу у вітамінах групи В і сприяючи усуненню їх дефіциту.

Проте не лише полінейропатія може бути ознакою вітамінодефіциту. Як відомо, наслідком дефіциту вітаміну В₁ є енцефалопатія Верніке і амнестичний синдром Корсакова.

Енцефалопатія Верніке часто асоціюється з алкоголізмом, проте також може бути спричинена внаслідок тяжкого токсикозу у вагітних, бариатричних оперативних втручань, онкологічних захворювань та хіміотерапії, гемодіалізу, синдрому набутого імунодефіциту (СНІД), спадкової схильності. Діагностика енцефалопатії Верніке має охоплювати щонайменше два з таких чотирьох критеріїв Кейна: дієтичний дефіцит, окуломоторні порушення, мозочкові симптоми, зміна психічного стану або легке порушення пам'яті (Galvin et al., 2010).

У разі встановлення зазначених порушень необхідно виконати лабораторну діагностику, що передбачає вимірювання активності тіамінтранскетолази еритроцитів до і після додавання тіамініпрофосфату. Рівень сироваткового тіаміну можна визначити за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії. Втім, якщо встановлено діагноз енцефалопатії Верніке, негайне призначення тіаміну має пріоритет над лабораторною діагностикою.

Організм людини не синтезує самостійно вітаміни групи В, тому вони мають надходити у достатній кількості з раціоном. Вітаміни В₁ та В₆ містяться у рослинних продуктах, як-от цільнозерновий хліб, дикий рис, зелені овочі, бобові, картопля, горіхи, а також у продуктах тваринного походження. Тоді як вітамін В₁₂ людина може отримати лише з продуктами

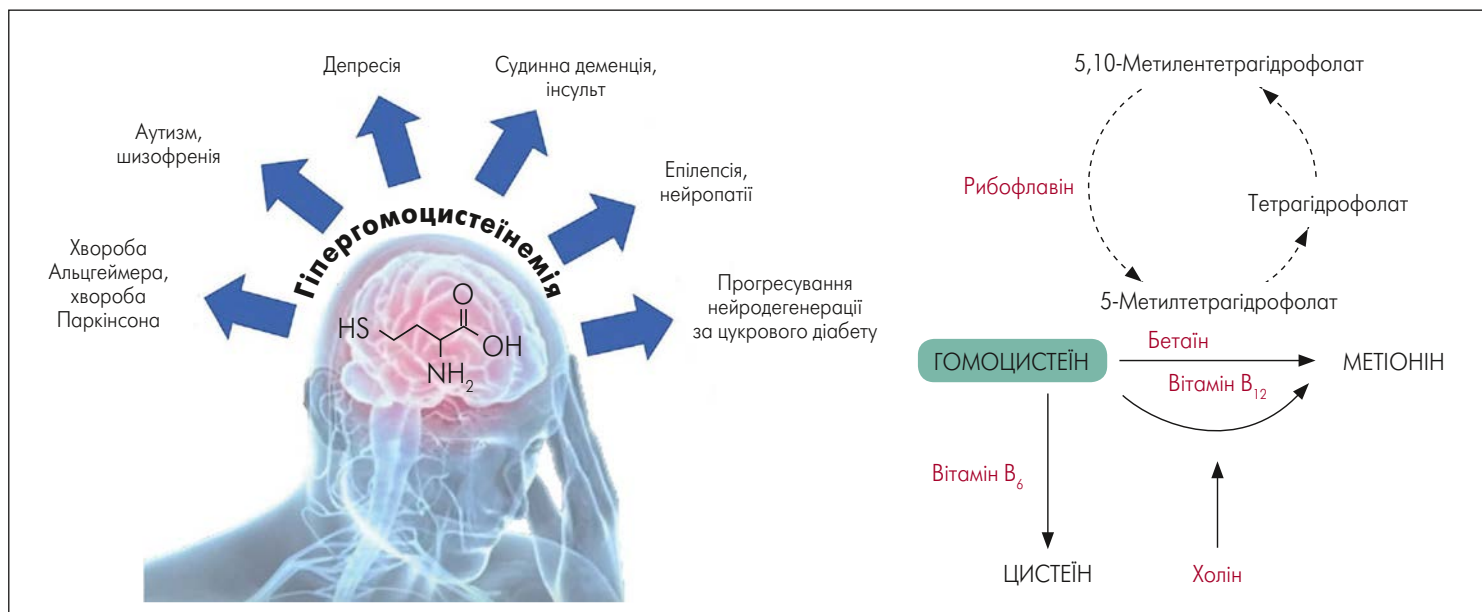


Рис. Роль гіпергомоцистеїнемії в розвитку неврологічних хвороб

Адаптовано за Corado M. et al., 2021.

Нові підходи до діагностування та лікування пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом

За матеріалами IV Регіонального Українського конгресу «Controversies in Neurology» (16-17 листопада 2023 р.)

У листопаді 2023 року відбувся IV Регіональний Український конгрес «Controversies in Neurology», робота якого була організована в гібридному форматі (онлайн і офлайн). Зокрема, у межах заходу учасники обговорювали низку актуальних тем у галузі неврології на тлі війни в Україні, як-от рухові розлади, епілепсія, розсіяний склероз, головний біль, нейропсихіатрія та проблеми, пов'язані з інсультами. Конгрес традиційно проводиться у формі дебатів, а гібридний формат дав можливість провідним фахівцям із різних країн світу брати участь у дискусіях, обговорювати важливі теми та обмінюватися досвідом щодо нових підходів у діагностуванні та лікуванні неврологічних захворювань. Пропонуємо до вашої уваги огляд дебатів, присвячених проблемі посттравматичного стресового розладу (ПТСР), що відбулися в межах секції нейропсихіатрії.

Чи є докази того, що для діагностики та лікування ПТСР необхідні специфічні біологічні маркери?

Гетерогенність ПТСР свідчить про наявність численних нейробиологічних механізмів, що лежать в основі патогенезу ПТСР. Нині діагностичні біомаркери ПТСР охоплюють моноамінергічні трансмітерні системи, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (ГГН), метаболічні гормональні шляхи, запальні механізми, психофізіологічну реактивність і нейронні ланцюги. Чи є ці науково обґрунтовані біологічні маркери ПТСР актуальними за сучасних умов діагностики та лікування?

Перед початком дебатів із доповіддю на зазначену тему виступила ведуча — к.мед.н, психіатрична, психотерапевтка **Олена Євгенівна Смахна**.

Вона зазначила, що понад 80% осіб переживають принаймні одну травматичну подію впродовж свого життя (Breslau and Kessler, 2001). Психічні травми під час бойових дій стали предметом активного вивчення ще за часів Першої світової війни. Британський психіатр Ch.S. Myers запровадив термін «shell shock» (буквально: «снарядний шок») для комплексу симптомів, що передбачає амнезію, безсоння, тремор, неконтрольовану паніку, мутизм (нездатність говорити) та інші подібні ознаки. Після військового конфлікту між США та В'єтнамом, під час якого загинуло 55 тис. осіб, протягом наступних 12 років кількість самогубств перевищила загальну кількість втрат від війни — тоді лікарі вперше порушили питання про критерії ПТСР.

Тенденції військових конфліктів сучасності визначають застосування їх учасниками інноваційних форм, способів, методів і технологій ведення війни; експериментальних і серійних високотехнологічних зразків озброєння і військової техніки; комплексних інформаційних, психологічних, кібернетичних і когнітивних, цілеспрямованих і хаотичних впливів. Усе це спричинює значний тягар для організації охорони здоров'я і ведення пацієнтів. Поширеність ПТСР під час війни становить близько 25%. До його розвитку залучені когнітивна (виконавчі функції), афективна (регуляція, настрої, емоційний відгук) та конаційна (мотивація, інтенція) сфери психіки. Власне, ПТСР є комбінацією нейродегенеративного захворювання та гіперактивності нейрональних шляхів, пов'язаних із повторними травматичними впливами. У третини пацієнтів виникає так зване посттравматичне зростання, яке являє собою не просто повернення до певного базового рівня функціонування, але й вдосконалення у певних дуже важливих для людини сферах — цінуння життя загалом, наповнення взаємин оновленим змістом, підвищення почуття особистої сили, зміна власних пріоритетів, трансформація духовного наповнення життя тощо.

Механізми розвитку ПТСР

Ураження психічних сфер відбувається за одним із патологічних шляхів:

1. Нейроендокринні механізми (патологія гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової [ГГН] системи).
2. Мітохондріальна дисфункція нейронів — зменшення вживання поліненасичених жирних кислот, порушення інсулінової сигналізації, підвищення рівня глюкози.
3. Моноамінергічна нейротрансмітерна дисфункція.
4. Нейрозапалення — порушення імунної взаємодії між нейронами, астроцитами та мікроглією.

До основних біомаркерів ПТСР належать: генетичні, епігенетичні; біохімічні (імунологічні та запальні); електрофізіологічні; полісомнографічні; нейровізуалізаційні.

Основною нейроендокринною реакцією на стрес є активація ГГН системи. Хронічне переживання стресу виводить цю реакцію. Повторне травмування знижує резистентність до кортизолу. Дані дослідження S. Steudte-Schmiedgen et al. (2016) підтверджують актуальність інтегративної моделі взаємодії впливу травматичної події та рівня кортизолу у волоссі, популярність якої серед діагностів зростає. Нейроендокринні механізми розвитку ПТСР полягають у тому, що гіпоталамус виділяє більше кортиколіберину, проте гіпофіз не реагує на це збільшенням адренкортикотропного гормону, не відбувається виділення кортизолу, який мав би через негативний зворотний зв'язок «звітувати» від периферії про «виконання» адаптативної реакції у відповідь на стресор.

Як наслідок, стрес є — кортизолу немає. Тобто нейроендокринна дисфункція є передумовою персистенції багатьох симптомів ПТСР. Нейротрансмітер — пептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза, — ініціює повторюване вивільнення гіпофізом гормонів, які стимулюють стресову відповідь. Доведено наявність генетичних маркерів, асоційованих із патологічною реакцією на стрес, особливо пов'язаний із загрозою для життя (Risser and Norholm, 2022).

Генетичні чинники

Олена Євгенівна навела результати дослідження, у межах якого було здійснено загальногеномний аналіз асоціацій ПТСР та субдомени його симптомів (Stein et al., 2021). За його результатами, групи симптомів, або субдомени, охоплюють повторне переживання травматичної події, підвищене збудження або гострий гнів і дратівливість, а також уникання людей або предметів, які можуть асоціюватися з минулою травмою. M.V. Stein et al. дійшли висновку, що існує взаємозв'язок ПТСР та коморбідного тривожно-депресивного розладу. Вчені виконали аналіз асоціацій на рівні геному у понад 250 тис. учасників програми «Мільйон ветеранів» європейського та африканського походження. Вони використали дані електронних медичних карток із підтвердженням діагнозу ПТСР та кількісними характеристиками фенотипових ознак симптомів. Корекція множинного тестування на рівні всього геному допомогла ідентифікувати три значущі локуси в аналізі типу «випадок-контроль» і 15 локусів у кількісному аналізі симптомів. Результати моделювання «геномного структурного рівняння» засвідчили тісну узгодженість чинника симптомів ПТСР (зважаючи на генетичну дисперсію) та окремого інтерналізаційного чинника (настрій-тривога-невротизм). Отримані дані підтверджують зв'язок ПТСР із коморбідними тривожними та депресивними розладами (Stein et al., 2021). За даними іншого дослідження, сприйнятливості / стійкості до ПТСР може формуватися через залежну від ділянки мозку модуляцію малих інтерферуючих РНК (міРНК), «націлених» на FKBP5, BDNF та інші гени, пов'язані зі стресом (Maurel et al., 2021). Також важливим є факт, що ПТСР пов'язаний з імунною відповіддю, зокрема зі збільшенням рівня запальних цитокінів і зниженням рівня протизапальних чинників. До того ж ПТСР та імунні захворювання мають спільну генетичну основу на рівні експресії генів. Розуміння цього зв'язку важливе для оптимізації планів лікування пацієнтів із ПТСР (Sun et al., 2021).

У систематичному огляді літератури проаналізовано коморбідність ПТСР за деменції, до якого увійшли результати трьох досліджень, що стосувалися популяції військових ветеранів (два перехресні когортні дослідження та одне проспективне когортне дослідження). Рівень коморбідності ПТСР у ветеранів із деменцією варіював від 4,7 до 7,8%. Обмежена кількість доступних досліджень не дає змоги оцінити рівень коморбідності у загальній популяції, а лише у військових ветеранів. Можливо, він залежить від досліджуваної когорти (зокрема, тяжкості деменції та пов'язаних із нею поведінкових і психопатологічних симптомів) (Sobczak et al., 2021).

Встановлено вплив функціональних поліморфізмів генів ALOX12 і ALOX15, залучених до окиснювального стресу, на зменшення об'єму мозку, пов'язане з ПТСР. Вони виявилися посередниками зв'язку між тяжкістю симптомів ПТСР і зменшенням товщини правої префронтальної кори. Зокрема, дев'ять однонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphism — SNP) гена BDNF, ключового регулятора нейронної пластичності, асоційовані зі зміною об'єму гіпокампу у ветеранів із легкою черепно-мозковою травмою та/або ПТСР. До того ж виявлено зв'язок ПТСР зі зниженням рівня вітаміну D у сироватці крові: дані дослідження двох SNP гена білка, що зв'язує вітамін D, засвідчили, що гомозиготи за алелем C rs4588 мали менший ризик розвитку ПТСР, тоді як носії алеля T rs7041 демонстрували вищий ризик цього розладу (Rajkumar, 2023).

Критерії травмофокусованого порушення сну

Розлад сну, пов'язаний із травмою, — це парасомнія, для якої характерне поєднання характеристик ПТСР і розладу поведінки у фазі швидкого сну (REM-сну), зокрема поведінки «втілення сновидінь» (dream-enactment behavior — DEB),

що охоплює аномальну рухову поведінку уві сні. J. Freemster et al. (2019) описали випадок пацієнта зі складним голосовим і моторним ДЕВ після травматичного бойового впливу, який мав швидкий сон без атонії та інші неврологічні особливості (як-от часті крики та посмикування під час сну зі сновидіннями, що нагадували травматичний досвід). Спочатку йому поставили діагноз ПТСР. За даними полісомнографії підтверджено наявність швидкого сну без атонії та важкого обструктивного апное уві сні, для лікування яких призначено метод постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP). Тяжкість і частоту поведінки уві сні вдалося зменшити, але надалі зберігалася, попри використання CPAP і послідовні курси терапії флуоксетином, есциталопрамом, празозином та мелатоніном. Цей випадок демонструє «перекривання» клінічних ознак ПТСР і розладу поведінки у фазі REM-сну з полісомнографічними ознаками швидкого сну без атонії (що підтверджує ідіопатичну природу останнього).

Нейровізуалізаційні біомаркери при ПТСР

Нейробиологічні маркери схильності до ПТСР можуть полегшити ідентифікацію вразливих осіб на ранніх термінах після перенесення травми. Варіабельність мереж, відповідальних за стан спокою, і моделей внутрішнього функціонального зв'язку в мозку, асоційована з ПТСР і може бути інформативною для з'ясування схильності пацієнта до цього розладу. У дослідженні N.G. Harnett et al. (2021) аналізували дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) 109 осіб, які нещодавно (близько двох тижнів тому) зазнали травм. Через 3 місяці оцінювали симптоми ПТСР і депресії. Було виконано оцінювання мереж, відповідальних за стан спокою, зокрема пасивного режиму, центральної виконавчої мережі та визначення значущості. Дослідники також ідентифікували пропонувану мережу активації, що охоплює ділянки мозку, апріорі важливі для ПТСР: мигдалеподібне тіло, гіпокамп, мамілярні тіла, середній мозок і міст. Первинним результатом був аналіз того, чи дає змогу варіабельність функціональних зв'язків, виявлених під час нейровізуалізації, прогнозувати тяжкість симптомів ПТСР через 3 місяці. Сполучення лівої дорсолатеральної префронтальної кори з мережею активації через 2 тижні після травми негативно корелювало з ознаками ПТСР за 3 місяці.

До того ж виявлено позитивну кореляцію сполучення правої нижньої скроневої звивини з мережею пасивного режиму та симптомів ПТСР за 3 місяці. Згадані сполучення були предикторами появи за 3 місяці симптомів депресії. Ці результати свідчать, що оцінена після травми варіабельність зв'язків мереж була пов'язана з тяжкістю симптомів ПТСР приблизно за два з половиною місяці. Оцінка такої варіабельності на ранніх етапах після травми може бути інформативною для визначення схильності пацієнта до посттравматичної дисфункції. Такі висновки узгоджуються з нейронними моделями, за якими зниження низхідної кортико-лімбічної регуляції та посилення опосередкованої мережею генералізації страху можуть призводити до тривалої дисфункції після травми.

Підсумовуючи, пані Смахна зауважила, що клінічний стан пацієнт із ПТСР є дуже «складним», оскільки може поєднувати декілька діагнозів: соматоформну вегетативну дисфункцію, тривожно-фобічно-унікаючий розлад, розлад особистості зі змішаними рисами, а також коморбідну афективну патологію (наприклад, у вигляді репресивності), також можливе зловживання психоактивними речовинами.

Тож питаннями для дискусії є:

- Чи доцільні генетичні дослідження для діагностування ПТСР.
- Якою є діагностична значущість біохімічних, імунологічних та запальних маркерів у разі ПТСР.
- Чи варто виконувати електрофізіологічні та полісомнографічні дослідження в разі підозри ПТСР.
- Чи є дані нейровізуалізації патогномічними для ПТСР.

На голосування для учасників заходу було винесене запитання: чи є докази того, що специфічні біологічні маркери ПТСР необхідні для діагностики та лікування? Відповідь «так» дали 12% слухачів, «ні» — 88%.

Далі відбулися дебати. Зокрема, к.мед.н, доцентка кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету **Ніна Василівна Софілканіч** виступила з аргументами «за» для використання специфічних маркерів ПТСР. На її думку, такі маркери нині не є валідизованими, але майбутнє все ж за ними. ПТСР досі лишається одним із психічних діагнозів, якому не приділяють достатньої уваги, попри його поширеність, а пацієнти не отримують належного лікування. Сьогодні важко подолати ці бар'єри, спираючись лише на клінічні характеристики, застосовувані під час діагностування цього розладу. До того ж ПТСР часто хронізується, є коморбідним

з адикціями, призводить до втрати працездатності, асоціюється з ранньою смертю. Крім того, ПТСР пов'язаний зі значущим економічним тягарем, зумовленим поширеністю розладу, його тяжкістю, схильністю до хронізації, витратами на лікування та реабілітацію пацієнтів. Нині простежується потреба в підвищенні обізнаності щодо вказаного розладу, розробці ефективних методів лікування, розширенні спектра науково-обґрунтованих втручань. Також доповідка наголосила на «мобільності» ПТСР: до лікаря найчастіше звертаються пацієнти з гострою реакцією на стрес; далі розвивається ПТСР; через деякий час — депресивний розлад. Якщо пацієнта протягом тривалого періоду часу постійно переполюють інтенсивні спогади та емоції, пов'язані з початковою травмою, це може призвести до зловживання психоактивними речовинами. За таких випадків корисними можуть бути біомаркери.

Другий аспект — професійні військові рідко звертаються по психіатричну допомогу, оскільки для них це може означати закінчення професійної кар'єри. Якщо шанси отримати об'єктивні скарги є вкрай низькими, доречним є застосування біомаркерів ПТСР. Це доведено дослідженнями за участю військових. Серед відомих маркерів є ті, що полегшують встановлення діагнозу ПТСР і прогноз його «траєкторії», допомагають визначити підтип захворювання та його тяжкість, обрати підходи до лікування та спрогнозувати його результати. Власне, серед питань, які необхідно вирішити: які біомаркери зараз є предметом досліджень, як вони будуть використані та коли вони стануть доступними для рутинної клінічної практики? Ці моменти допоможуть діагностувати ПТСР не лише на підставі клінічних ознак, здійснювати моніторинг перебігу захворювання, оцінювати відповідь на терапію та ефективність лікування, обирати індивідуальну схему терапії для кожного пацієнта.

Підтипи біохімічних маркерів

За даними дослідження G. I. Al Jowf et al. (2023), присвяченого опису актуальних біохімічних маркерів, які можуть бути використані для рутинної діагностики ПТСР. Власне, виокремлюють три основні підтипи таких маркерів: молекулярні та гістологічні, пов'язані з відповіддю на лікування (фізіологічні) та структуральні (радіографічні).

Біомаркери поділяють на три основні групи. Перша — це чутливі (ті, що допомагають навіть до травматичної події оцінити, чи є пацієнт у групі ризику розвитку ПТСР):

1. Кількість глюкокортикоїдних рецепторів у лімфоцитах і моноцитах — вища кількість глюкокортикоїдних рецепторів до маніфестації травми асоціюється з потенціалним ризиком гіршого перебігу ПТСР (van Zuiden et al., 2011).

2. Чутливість Т-лімфоцитів до дексаметазону перед маніфестацією ПТСР — висока чутливість до травми пов'язана з великою кількістю симптомів ПТСР без супутніх депресивних симптомів; різні патерни чутливості пов'язані з різною симптоматикою (van Zuiden et al., 2012).

3. Рівні мікро-РНК гена FKBP5 — низький рівень мікро-РНК (міРНК) FKBP5 після маніфестації ПТСР асоціюється зі значною кількістю симптомів ПТСР (van Zuiden et al., 2012).

4. Глюкокортикоїд-індукована міРНК лейцинової «застібки» (домени ДНК-зв'язувальних білків, що утворює α-спіраль, у якій залишки лейцину забезпечують формування димерної структури і взаємодію з ДНК) — високі рівні цієї міРНК до травми пов'язані зі значною кількістю симптомів ПТСР після початку хвороби (van Zuiden et al., 2012).

5. Ген рецептора кортикотропін-рилізінг-гормону типу 1 — наявність поліморфізмів пов'язана з розвитком ПТСР (Amstadter et al., 2011).

6. Частота серцевих скорочень — підвищена частота серцевих скорочень у посттравматичному періоді пов'язана з розвитком ПТСР (Shalev et al., 1998).

7. Наявність нічних кошмарів — вища частота нічних кошмарів до отримання травми асоціюється зі схильністю до ПТСР увійскових, які брали участь у бойових діях (van Liempt et al., 2013).

8. Підвищена провідність шкіри — рівень шкірної електропровідності протягом декількох годин після отримання травми був предиктором розвитку хронічного ПТСР (Hinrichs et al., 2019).

Друга група — діагностичні біомаркери (які досліджують у пацієнтів після травматичної події).

1. Рівень норадреналіну — підвищення рівня норадреналіну в сечі пов'язане з розвитком ПТСР (Hawk et al., 2000).

2. Рівні FKBP5 — у пацієнтів із ПТСР знижена експресія гена FKBP5 (Yehuda et al., 2009).

3. Активність мигдалини — в осіб із ПТСР виявлено надмірну активність мигдалини (Pitman et al., 2012; Geuze et al., 2012).

4. Об'єм гіпокампа — зменшення об'єму гіпокампа є поширеною анатомічною зміною у пацієнтів із ПТСР (Logue et al., 2018).

5. Гіперекспресія міРНК-138-5р, низхідне регулювання міРНК-1246 — у пацієнтів із ПТСР порівняно з контрольною групою фіксують надмірну експресію міРНК 138-5р у плазмі, а рівень міРНК-1246 значно знижений за згаданого розладу порівняно зі стійкими до його розвитку суб'єктами (Snijders et al., 2019).

6. Рівні нейропептиду Y у плазмі — вихідні рівні в плазмі нижчі в осіб із травматичним стресом і ПТСР (Rasmusson et al., 2000; Morgan et al., 2003).

7. Рівні нейропептиду Y в лікворі — рівні нейропептиду Y були нижчими у ветеранів бойових дій із ПТСР порівняно з ветеранами без цього розладу та здоровими особами контрольної групи (Sah et al., 2009, 2014).

8. Рівень нейротрофічного фактора головного мозку (НФГМ) у плазмі — пацієнти з ПТСР мають вищі рівні цього фактора в плазмі (Mojtabavi et al., 2020).

9. Рівні мРНК рецептора окситоцину — у пацієнтів із гіпо-реактивним підтипом ГН системи низькі рівні мРНК рецептора окситоцину в крові підвищуються під час стрес-тестування (Hofmann et al., 2021).

10. Серед інших — у пацієнтів із ПТСР виявлено підвищення вмісту маркерів запалення, посилення старт-рефлексу, симптоми гіперзбудження та порушення когнітивних функцій (Schmidt et al., 2013; Dickstein et al., 2010).

Третя група — терапевтичні маркери, які допомагають спрогнозувати відповідь на лікування та оцінити його успішність.

1. Активність мигдалини та передньої частини поясної кори — успішна когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) сприяє зменшенню активності правої мигдалини в разі збільшення активності правої передньої частини кори поясної частини головного мозку (Felmingham et al., 2007).

2. Кровоток у медіальній скроневій корі — нормалізація різниці церебрального кровотоку в медіальній скроневій корі після застосування десенситизації через рухи очей і репроцесингу (Pagani et al., 2007).

3. Активність мигдалини та вентральної передньої поясної звини — більша двобічна активація мигдалин і вентральної передньої поясної зв'язки пов'язана з гіршою відповіддю на КПТ (Bryant et al., 2008).

4. Об'єм ростральної передньої частини поясної звини — більший об'єм виявлено в осіб, які відповідають на КПТ (Bryant et al., 2008).

5. LL генотип промотора гена транспортера серотоніну (5HTTLPR) — поліморфізм генотипу LL 5HTTLPR асоціюється з кращою відповіддю на сертралін (Mushtaq et al., 2012).

6. Рівень НФГМ — нижчі рівні сироваткового НФГМ пов'язані зі зменшенням ознак ПТСР у пацієнтів, які отримують терапію есциталопрамом (Berger et al., 2010).

Крім того, можливо встановлювати діагноз ПТСР за головними маркерами в поєднанні з функціональною магнітно-резонансною томографією. Завершуючи свою доповідь, Ніна Василівна наголосила, що:

- ПТСР зазвичай асоціюється з хронізацією.

- Профілактика захворювання в різні моменти часу (первинний, вторинний і третинний) може значно зменшити його вплив на якість життя пацієнта, економічний і медичний тягар.

- Упродовж останнього десятиліття виявленню біомаркерів ПТСР приділяється більше уваги.

- Застосування біомаркерів може значно поліпшити первинну профілактику, діагностику, моніторинг терапії та сприяти запобіганню інвалідизації.

З аргументами «проти» застосування специфічних маркерів ПТСР виступила доктор **Міліца Крамберберг**, співробітниця кафедри неврології Університетського клінічного центру м. Любляна (Словенія). Як зазначила пані Міліца, ПТСР — це стан, який може розвинутися у відповідь на переживання або спостереження за травматичною подією. Реакції на стрес після травми є нормальним процесом, проте збереження симптомів упродовж тривалого періоду та значне перешкодження повсякденному життю може свідчити про ПТСР. Особливості цього розладу — повторювані переживання травматичних подій, нічні кошмари, емоційні, фізіологічні реакції, поведінка уникнення, гіперзбуджаність. Усе це має негативний вплив на настрої, когнітивні функції людини, її повсякденну активність і стосунки з іншими. Всі комбінації зовнішніх подій і внутрішніх станів у житті людини мозок пропрацює по-різному, є різноманітні сценарії реагування на зовнішні події. Окремі групи населення з певними характеристиками частіше страждають від травматичних подій.

Серед цих характеристик:

- Чинники навколишнього середовища, як-от травматичні події, зокрема війна/насильство, перевантаженість роботою.
- Соціальні складові, як-от соціальний статус людини.
- Біологічні чинники, як-от жіноча стать.

Жінки відчувають подвійний вплив соціальних і біологічних чинників; вони також частіше можуть переживати фізичне чи сексуальне насильство.

Серед підходів до діагностування ПТСР доповідка окреслила такі:

1. Діагноз має встановлювати спеціаліст на підставі критеріїв Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) для діагностики ПТСР.

2. Важливою є професійна оцінка стану пацієнта.

3. Є проблеми з діагностуванням, але наразі діагноз ПТСР є клінічним і залежить не від патофізіології та біологічних змін, що лежать в основі розладу, а від ознак захворювання та відповідності критеріям.

До того ж зміни певних структур мозку (як-от гіпоталамуса, мигдалини, префронтальної кори тощо) за ПТСР, які можливо виявити завдяки нейровізуалізації, можуть спостерігатися і за інших розладів і станів, тобто не є високоспецифічними.

Типове лікування пацієнтів із ПТСР передбачає поєднання таких підходів, як психотерапія, медикаментозне лікування та підтримка фахівців з охорони психічного здоров'я. Для фармакотерапії застосовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН), празозин, бензодіазепіни, антипсихотики другого покоління. Важливими є також модифікація способу життя пацієнта з ПТСР, здоровий сон, соціальна підтримка тощо, лікування яких має бути індивідуалізованим.

Біомаркери — це вимірювані показники, які можна використовувати для оцінювання біологічних процесів, хворобливих станів або відповіді на лікування. Аналіз біомаркерів допомагає дослідникам і клініцистам зрозуміти основні біологічні механізми, пов'язані з розладами психічного здоров'я. На думку пані Крамберберг, було б ідеально, якби існували біомаркери ПТСР (як-от дисбаланс нейротрансмітерів або взаємозв'язок генетичних чинників і біологічних змін), які допомагали б точно встановити цей діагноз і оцінити певні параметри, зрозуміти біологічну природу захворювання, розпізнати його на ранніх стадіях, обрати належне лікування та здійснювати моніторинг клінічного стану пацієнта, стратифікуючи ризики. Нині вивчають можливість використовувати рівень кортизолу, маркерів запалення, нейротрансмітерів, НФГМ, особливості серцевого ритму, генетичні маркери тощо для діагностування ПТСР та моніторингу стану пацієнта. Але сьогодні неможливо точно з'ясувати, який саме спектр таких біомаркерів може свідчити про наявність цього розладу.

Серед проблем, пов'язаних із застосуванням біомаркерів: варіабельність індивідуальних відповідей; етичні міркування; потреба у виконанні проспективних досліджень. Втім, жоден із передбачуваних біомаркерів ПТСР, про які повідомлялося вище, не використовують у клінічних умовах, що акцентує на нагальній потребі в додаткових дослідженнях із великими розмірами вибірок та застосуванні трансляційних дослідницьких стратегій, спрямованих на розуміння основоположних причин ПТСР на молекулярному рівні. ПТСР, як і всі психічні розлади, є складним, і його фенотипові ознаки значно відрізняються між пацієнтами з однаковим рівнем травматичного досвіду і навіть зі схожими змінами біологічної та неврологічної активності. Ця невідповідність може призводити до обмеження застосування біомаркерів. Тому біомедичні біомаркери ПТСР фахівці ще не можуть використовувати в клінічній практиці для діагностування цього захворювання.

Результати повторного голосування суттєво змінилися: відповідь «так» обрали 80% слухачів, «ні» — лише 20%.

Чи має бути психофармакологічне лікування тяжкої форми безсоння у пацієнтів із ПТСР засобом першої лінії?

Симптоми порушення сну, особливо кошмари та безсоння, є однією з головних особливостей ПТСР. Власне, специфічне лікування порушень сну, пов'язаних із ПТСР, сприяє редукції інших симптомів розладу, що, своєю чергою, свідчить про те, що таке порушення може бути фундаментальним для розвитку та підтримки розладу. Когнітивно-поведінкова терапія безсоння (КПТБ), короткочасне втручання, спрямоване на поліпшення загальної якості сну, добре зарекомендувала себе як підхід до лікування першої лінії безсоння взагалі і серед ветеранів із діагнозом ПТСР. Психофармакотерапія не є методом лікування ПТСР першої лінії, за винятком супутніх психічних захворювань. Чи є тяжке безсоння у пацієнтів із ПТСР винятком і чи може психофармакотерапія бути лікуванням першої лінії?

Ведучою цих дебатів була завідувачка кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ (Україна), д.мед.н., професорка **Олена Олександрівна Хаустова**.

На початку своєї доповіді вона зазначила, що безсоння часто є основним симптомом багатьох психічних розладів, ПТСР, депресії та легкої черепно-мозкової травми. У дослідженні за участю військовослужбовців із травмами голови, пов'язаними з бойовими діями, 55,2% мали симптоми безсоння, а 90,5% — одне супутнє психічне захворювання. Водночас порушення сну можуть бути наслідком психічної травми, преморбідний розлад сну також може визначати схильність пацієнта до розвитку ПТСР та інших психічних розладів. Безсоння перед розгортанням (перед участю в бойових діях) є значущим чинником ПТСР та суїцидальних думок після маніфестації. Зокрема, безсоння у ветеранів американської армії визначає ранні проблеми зі сном як початковий, провокувальний стресор, який може знизити стійкість до подальших стресорів, як-от постійні проблеми зі сном. Воно може також погіршити адаптаційну здатність людини справлятися з додатковими чи більшими стресовими подіями, зумовлюючи схильність до розвитку депресії, тривоги або ПТСР (Good et al., 2020).

Порушення сну при ПТСР і наслідки для лікування

У дорослих із ПТСР порушення сну є поширеними ознаками, які варіюють від безсоння та кошмарів до періодичних рухів ногами та деструктивної нічної поведінки. Власне,

Початок на стор. 32

це свідчить про серйозні порушення фаз сну: зі швидкими рухами очей (REM-сну) і повільнохвильового глибокого не-REM (NREM) сну, хоча немає консенсусу щодо чіткого профілю об'єктивних порушень сну, пов'язаних із ПТСР. За даними проспективного довготривалого дослідження, порушення сну є чинником ризику для розвитку та перебігу ПТСР. Отже, сон є важливим нейробіологічним механізмом в етіології та розвитку цього розладу (Koffel et al., 2016).

Відповідно до даних дослідження A.A. El-Solh et al. (2018), розладами сну при ПТСР є інсомнії, апное уві сні, нічні жахи. Тісний зв'язок між травмою та сном відображається в діагностичних критеріях ПТСР, які охоплюють кошмари та порушення сну. Порушення сну експоненціально посилюють страждання та дисфункцію цих пацієнтів. Особи з ПТСР і порушеннями сну, про які вони повідомляють самі, частіше повідомляють також про функціональну недієздатність, ніж ті, хто не має порушень сну, а супутні проблеми зі сном можуть загострити наявні симптоми ПТСР та ускладнити процес одужання (Arlington, 2013; Giosan et al., 2015; Smith et al., 2005). Так, до 80-90% пацієнтів із ПТСР відчували симптоми безсоння, а 50-70% — кошмари. Середня частота кошмарів, за даними ретроспективних вимірювань, становить понад п'ять на тиждень. Інші розлади сну та деструктивна нічна поведінка поширені серед осіб із ПТСР. Порушення дихання уві сні, періодичні порушення, що супроводжуються рухами ніг, інші парасомнії є поширеними в осіб, які зазнали травм.

До деструктивної нічної поведінки належать: нічне потовиділення, дисфоричні сни, просту та складну рухову поведінку або вокалізацію, зокрема інсценування сновидінь. Проблеми зі сном, особливо кошмари, не зникають після лікування ПТСР. Власне, депривація сну може погіршити основні денні симптоми ПТСР. Низка психологічних і фармакологічних методів лікування є ефективними для лікування порушень сну за ПТСР. Поліпшення сну може підвищити ефективність лікування, орієнтованого на ПТСР, яка передбачає когнітивну обробку та відповідне навчання.

Як зазначають дослідники, психотерапія осіб із порушеннями сну, сприяє зменшенню в них ознак ПТСР, що акцентує на важливості цілеспрямованого лікування порушень сну для пацієнтів із ПТСР. КПТ, спрямована на нормалізацію сну, є ефективною в осіб із широким спектром психічних і медичних захворювань, зокрема ПТСР (Koffel et al., 2016).

Олена Олександрівна також наголосила на важливості травматичної пам'яті, яка є основним симптомом ПТСР. Коли людина погано спить вночі, то всі стреси, які вона пережила вдень, закріплюються, консолідується, що перешкоджають переробці травматичного досвіду. Це теж призводить до формування ПТСР.

Фармакотерапія порушень сну в разі ПТСР

Флувоксамін є єдиним СІЗЗС, для якого в одному дослідженні продемонстровано поліпшення «суб'єктивної якості сну». У кількох експериментах також застосовували золпідем у разі безсоння у пацієнтів із ПТСР. За даними рандомізованого контрольованого плацебо дослідження, терапія золпіклоном сприяла зменшенню симптомів ПТСР, зокрема порушення сну. Тразодон часто використовують у клінічній практиці в низьких дозах для лікування безсоння у пацієнтів із депресією та ПТСР. Празозин, антагоніст α -1-адренорецепторів, широко застосовують для лікування пацієнтів із ПТСР, які потерпають від нічних кошмарів. Також він є єдиним фармакологічним засобом, рекомендованим Американською академією медицини сну (FFSM) для приймання за цим показанням (Koffel et al., 2016).

Згідно з настановою Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2018) та рекомендаціями Королівської колегії лікарів загальної практики Австралії (RACGP, 2022) щодо профілактики та лікування гострого стресового розладу, посттравматичного стресового розладу та комплексного ПТСР, уже з початку лікування безсоння за цього розладу слід розглянути можливість поєднання СІЗЗС із:

- Кветіапіном — якщо у пацієнта є виразне збудження.
- Тразодоном (50-100 мг на ніч) або
- Міртазапіном (15 мг на ніч).

Проте пані Хаустова зауважила, що нині бракує клінічних рекомендацій щодо визначення послідовності або комбінації лікування ПТСР і розладів сну. За даними початкових досліджень, лікування сну може бути підготовчим кроком до загального підходу до менеджменту ПТСР. Потрібні додаткові дослідження для подальшої розробки клінічних рекомендацій, які інформуватимуть про те, коли і як інтегрувати специфічне лікування сну з клінічною допомогою, орієнтованою на ПТСР (Koffel et al., 2016). На завершення доповіді доповідачка попросила аудиторію проголосувати «за» чи «проти» щодо запитання, винесеного на дебати: «Чи має психофармакологічне лікування тяжкого безсоння у пацієнтів із ПТСР бути засобом першої лінії?». Варіант «так» обрав 91%, «ні» — 9%.

З аргументами «за» виступив президент Української проти-епілептичної ліги (УПЕЛ), провідний науковий співробітник ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків (Україна), професор Андрій Євгенович Дубенко.

Він зазначив, що симптоматику ПТСР концептуалізують у межах чотирьох кластерів симптомів, де кошмари класифікують як «симптом вторгнення», а безсоння — як «зміна збудження та реактивності». Як правило, симптоми виникають із затримкою від кількох тижнів до місяців після травми. Дослідження останніх років розширили уявлення про класичну клінічну картину ПТСР, оскільки доведено, що якість сну, має важливе значення для розвитку та перебігу розладу. Зв'язок між ПТСР і розладами сну вважається двоспрямованим, оскільки порушення сну, які передували травматичній події, можуть бути чинником ризику для подальшого розвитку ПТСР, а симптоми безсоння, які виникають відразу після травми, можуть бути прогностичними чинниками для ПТСР.

Виразні порушення сну за ПТСР є важливим прогностичним чинником, оскільки вони можуть збільшити тяжкість стану та значно погіршити якість життя і повсякденне функціонування людини, а також призводити до збільшення ризику зловживання алкоголем і наркотичними засобами. Порушення сну можуть зберігатися, попри зменшення інших симптомів ПТСР, що може призводити до повторної появи інших симптомів цього розладу. І навпаки, ефективне лікування розладів сну та кошмарів може зумовити клінічно значуще зменшення симптомів ПТСР.

Отже, втручання, які допомагають пацієнту краще спати, ймовірно, будуть мати особливе терапевтичне значення, оскільки можуть мати негайний лікувальний ефект щодо симптомів ПТСР. Доповідач також зауважив, що понад 90% пацієнтів із ПТСР страждають від клінічно значущих розладів сну, як-от труднощі із засинанням, поганий сон із частими тривалими пробудженнями, а також посттравматичні кошмари. Деякі автори виокремлюють специфічний розлад сну, пов'язаний із травмою (унікальну парасомнію з клінічними особливостями нічних кошмарів, пов'язаних із травмою, у поєднанні з деструктивною нічною поведінкою).

Інсомнія за ПТСР

Приблизно у 55-61% пацієнтів із ПТСР спостерігається виникає інсомнія. Страх сну відіграє важливу роль у розвитку та підтримці безсоння, пов'язаного з травмою, у контексті ПТСР і порушень сну. Відповідно до моделі G.G. Werner et al. (2020), ознаки ПТСР посилюють страх сну. Симптоми підвищеного збудження, зокрема скарги на безсоння, своєю чергою, призводять до розвитку пов'язаних із безсонням дезадаптивних процесів і, отже, підтримки безсоння. Лікування страху перед сном може бути інтегроване в підходи, орієнтовані як на травму, так і на сон.

Сон та регуляція емоцій

Гостра реакція на стрес після травматичної події може спричинити порушення сну, призвести до інтегрування страху. Ефективне зменшення страху сприяє зниженню рівня стресової системи. Якщо ці процеси є дезадаптивними, травма може зумовити розвиток ПТСР. Здоровий сон сприяє витривалості, а його порушення, навпаки, спричинює розвиток і підтримку ПТСР. REM-сон відіграє важливу роль в обробці емоційних і травматичних подій. За специфічних нейрхімічних умов нормального REM-сну (низької адренергічної активності в поєднанні з високою холінергічною активністю) травматичні події не мають значного стресорного контенту пам'яті. Цей процес змінюється за ПТСР, що відображається у фрагментації REM-сну. За даними функціонального МРТ-дослідження, чутливість мигдалеподібного тіла зменшується пропорційно до тривалості консолідованого REM-сну, а експериментально індукований «неспокійний» REM-сон порушує адаптацію мигдалини у здорових суб'єктів. Комбінація фрагментованого REM-сну з надмірною адренергічною нейротрансмісією та зниженою активністю медіальної префронтальної кори також може призвести до дезадаптивної консолідації вмісту травматичної пам'яті та розвитку ПТСР.

ПТСР, сон і суїцидальність

Андрій Євгенович наголосив, що хронічні серйозні порушення тривалості та якості сну й нічні кошмари є чинником ризику суїцидальної поведінки незалежно від будь-якого іншого супутнього психічного захворювання. Схильність до самошкодження, особливо виразна за ПТСР, також пов'язана з порушеннями сну. Проте наразі мало відомо про складну взаємодію сну, ПТСР і суїцидальності. Цілеспрямоване лікування інсомнії та нічних кошмарів могло б сприяти зниженню ризику суїцидальності у пацієнтів із ПТСР.

Підсумовуючи, пан Дубенко зауважив, що є багато чинників, які свідчать про необхідність призначення медикаментозного лікування порушень сну за ПТСР якомога раніше: двобічний зв'язок порушень сну, особливо інсомнії, із ПТСР; прогностичність симптомів безсоння та їхнього ступеня для ПТСР та результату його лікування; стійкість безсоння до лікування та його схильність до хронізації; підвищення ризику розвитку ПТСР і гострої інсомнії після стресу за порушень сну, що передували травматичній стресовій події; значні зміни складу нейромедіаторів (відповідно зменшення стресостійкості) навіть за короткотривалої депривації або обмеженні сну; вплив стресу на тривалість і якість сну; підвищення суїцидальності у пацієнтів із ПТСР. Отже, психофармакологічне лікування тяжкої форми безсоння у пацієнтів із ПТСР не лише

може, а й має бути обов'язковим як на етапі формування ПТСР, так і в разі розвитку його клінічних ознак, зокрема стійкої інсомнії.

Аргументи «проти» того, що психофармакологічна терапія порушень сну в пацієнтів із ПТСР є лікуванням першої лінії, висловив професор кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету (Україна), д.мед.н. Володимир Іванович Коростій.

Як він зазначив, ПТСР є тяжким, часто хронічним та інвалідизувальним розладом, який розвивається у деяких осіб після впливу травматичної події, що передбачає фактичну або загрозову травму для себе чи інших. Серед симптомів ПТСР: нав'язливі думки, кошмари та спалахи згадок про минулі травматичні події, уникнення нагадування про травму, гіпервігільність і порушення сну, які призводять до значної соціальної, професійної та міжособистісної дисфункції. Діагностують ПТСР, якщо симптоми зберігаються понад місяць після травматичної події. Важливо відмежувати ПТСР від інших психічних розладів, за яких психофармакотерапію призначають як лікування першої лінії.

До основних категорій порушень сну, згідно з Міжнародною класифікацією порушень сну третьої редакції (ICSD-3), належать асоційовані лише з ПТСР безсоння (ознаками якого можуть бути труднощі із засинанням, сном протягом ночі, занадто раннє пробудження вранці) та нічні кошмари (завичай зв'язні візуальні сновидіння, які здаються реальними, стають усе тривожнішими і змушують прокинутися; найчастіше пов'язані з неминучою фізичною небезпекою). Володимир Іванович представив докладні докази ефективності лікування ПТСР і порушень сну.

За настановами Американської психологічної асоціації (APA, 2019), рекомендовано використовувати для дорослих із ПТСР психотерапевтичні методи втручання, зокрема КПТ і когнітивно-процесингову терапію, умовно рекомендовано застосовувати коротку екліктичну психотерапію, десенсибілізацію та повторну обробку рухів очей (EMDR) і наративну експозиційну терапію (NET). Щодо фармакотерапії, то умовно рекомендовано такі лікарські засоби, як флуоксетин, пароксетин, сертралін і венлафаксин. На думку доповідача, у тих випадках, коли можна не призначати препарати для лікування безсоння (саме снодійні), слід зосередитися на використанні всіх інших нефармакологічних засобів.

Пан Коростій навів дані метааналізу A. Martin et al. (2021), за якими у п'ятьох настановах (36%) рекомендовано, щоб фармакологічні втручання були лікуванням другої лінії після психологічних втручань, тоді як інші не давали жодних конкретних рекомендацій щодо порядку застосування цих підходів. В усіх 14 рекомендаціях (100%) зазначено КПТ (у різних формах) як психологічне лікування першої лінії за ПТСР; EMDR також було розглядається як психологічний варіант терапії першої лінії у 43% рекомендацій. Власне, у 13 настановах рекомендовано СІЗЗС (зокрема, пароксетин, флуоксетин або сертралін) як препарати першої лінії терапії ПТСР, якщо було показано фармакологічне лікування. Отже, спочатку слід призначити пацієнту з ПТСР психотерапію, а вже потім — медикаментозне лікування антидепресантами.

Щодо власне порушень сну за ПТСР, то у восьми настановах (57%) не згадується цілеспрямоване лікування кошмарів як симптому цього розладу. У шести настановах (43%), у яких ішлося про цільове лікування, потенційним варіантом було названо празозин (сила рекомендацій варіювала). Також у двох настановах (14%) рекомендовано застосування образно-циклічної терапії (Imaginary Rehearsal Therapy — IRT) для цілеспрямованого лікування у пацієнтів із ПТСР кошмарів.

У керівництві mhGAP (науково обгрунтоване керівництво з оцінювання та ведення психічних, неврологічних розладів і пов'язаних зі вживанням психоактивних речовин, у неспеціалізованих закладах охорони здоров'я, розроблене фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я) наголошується, що для лікування розладів, пов'язаних зі стресом, психофармакотерапія не є першим вибором, за винятком стійких порушень сну. Доповідач також наголосив на важливості дотримання гігієни сну, якою не слід нехтувати. Загалом вибір між психофармакотерапією та фармакотерапією на початку лікування пацієнта з ПТСР має бути зроблено, зважаючи на його вподобання та фінансові можливості.

Підсумовуючи, Володимир Іванович наголосив, що розлади сну є поширеною скаргою пацієнтів із ПТСР; рекомендації щодо гігієни сну належать до засобів першого вибору; психотерапія, зокрема КПТ і образно-циклічна терапія, належать до засобів першої лінії лікування для пацієнтів із ПТСР. Тобто слід максимально використати всі резерви психологічного впливу, психоосвіти щодо гігієни сну та симптомів його порушення, та щодо ПТСР. Якщо немає навченого та супервізованого психотерапевта, за недостатньої ефективності психотерапії або за бажанням пацієнта для лікування ПТСР можливо відразу призначити психофармакологічні засоби.

За повторного голосування на запитання, винесене для обговорення, «так» відповіли 46% слухачів, «ні» — 54%. Отже, дебати сприяли суттєвій зміні ставлення аудиторії до визначення терапевтичних підходів для пацієнтів із ПТСР.

Підготував **Денис Соколовський**

Вплив стресу на регуляцію функцій головного мозку та шляхи медикаментозної корекції їх порушень

За матеріалами XXIV Міжнародної науково-практичної конференції

«Реабілітація військових із кардіocereбральними ураженнями, профілактика ускладнень» (1-2 листопада 2023 р.)

На початку листопада поточного року в режимі онлайн відбулася XXIV Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук (НАМН) України «Реабілітація військових із кардіocereбральними ураженнями, профілактика ускладнень». Доповіді, що прозвучали в межах цього заходу, були присвячені таким актуальним темам, як сучасні аспекти нейрофармакології черепно-мозкової травми, когнітивні та психоемоційні порушення за вибухових травм, проблеми психоневрологічної, фізичної реабілітації цивільних та військово-службовців, мультидисциплінарний підхід до проблем хронічного болю тощо. Пропонуємо до вашої уваги стислий огляд доповіді д.мед.н., чл.-кор. НАМН України, завідувачки відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (Київ), професорки Світлани Михайлівни Кузнецової на тему «Посттравматичні порушення головного мозку та їх корекція».

Останніми роками внаслідок дії багатьох стресових чинників поширеність розладів психічного здоров'я серед населення України стрімко зростає. Війна, яку зараз переживає наше суспільство, у поєднанні з наслідками пандемії COVID-19, стали основою посилення тягаря психічних порушень для громадського здоров'я. Психологічні проблеми, пов'язані зі стресом, як-от тривога, нервозність, неспокій, пригнічений настрій, можуть призвести до патофізіологічних змін, наприклад, до підвищеного ризику інфекційних або серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, депресивного розладу або змін у процесах старіння. Цей зв'язок зумовлений тим, що нервова система регулює всі процеси в організмі та реагує на них через нейроендокринну, вегетативну та імунну системи. Власне, внутрішні та зовнішні (навколишні) стимули, які обробляються в організмі вегетативною нервовою системою та спричиняють вивільнення специфічних гормонів у кров, визначають поведінкові реакції людини на стрес. Для негайної реакції характерна активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що зумовлює підвищення рівня катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) та кортикостероїдів. Норадреналін, що виробляється в головному мозку (мигдалеподібному тілі й блакитній плямі [*locus coeruleus*]), відіграє ключову роль в обробці інформації та опосередкуванні наслідків стресу. Він модулює збудження, яке виникає у фронтальних ділянках мозку внаслідок стресу, зумовлюючи підвищення уваги та змінюючи кортикальний рівень збудження усіх зон головного мозку для забезпечення швидшої обробки інформації (Bouret, 2012; van Marle, 2010; Veer, 2011). У такий спосіб для переживання стресу характерний стан підвищеної пильності, що охоплює більший ступінь кіркового збудження, тонічну активність м'язів і швидку реакцію на зовнішні стимули (Olbrich et al., 2013). Хронічний стрес упродовж >21 дня посилює суб'єктивні відчуття страху, спричинені функціонуванням мигдалеподібного тіла, і порушує когнітивні функції через дію на гіпокамп (McEwen, 2007). Внаслідок впливу різних етіологічних чинників відбувається багаторівнева системна дизрегуляція функцій головного мозку на різних рівнях: нейрометаболічному (зміни в продукуванні й обміні нейромедіаторів), енергетичному (регуляція споживання аденозинтрифосфату [АТФ], глюкози тощо), органічному (порушення гемодинаміки та кардіocereбральних взаємозв'язків) та клітинному (зменшення резерву ембріональних клітин мозку та нейропластичності). Стрес може зумовити дисбаланс нейронних ланцюгів, що, своєю чергою, матиме вплив на системну фізіологію через нейроендокринні, вегетативні, імунні й метаболічні медіатори. За короткочасного впливу ці зміни можуть бути адаптивними і не позначатися на загальній регуляції організму людини. Якщо загроза зберігається тривалий час, така дезадаптація призводить до надмірної активації збуджувальних амінокислот, потенційованої глюкокортикоїдами, та до незворотного ушкодження головного мозку. Тому стратегія терапії наслідків хронічного стресу потребує комплексного втручання з поєднанням фармакологічної та поведінкової терапії. Медикаментозні заходи можуть пом'якшити вплив гострого стресу та психофізіологічних реакцій. Проте приймання таких препаратів для боротьби зі стресом може бути проблемним через небажані побічні ефекти внаслідок тривалих інтервенцій. Тож для корекції впливу стресу все частіше вдаються до рослинних лікарських препаратів, які є безпечною альтернативою традиційним засобам. Сьогодні на фармринку України одним із таких засобів із доведеною ефективністю є **Ньюрексан**

(виробництва компанії Neel, Німеччина). Це багатокомпонентний рослинний препарат, схвалений Федеральним інститутом ліків і медичних приладів Німеччини (*нім.* Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]) для лікування розладів сну та тривожності.

У межах своєї доповіді пані Кузнецова представила результати дослідження, виконаного на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», яке було присвячене вивченню впливу стресу на регуляцію активності головного мозку та ефективності терапії препаратом Ньюрексан на зменшення наслідків стресу.

Як відомо, електроенцефалографія (ЕЕГ) є надійним методом дослідження активності мозку. Протягом останнього десятиліття ЕЕГ усе частіше застосовують як інструмент для характеристики механізму дії лікарських засобів, що впливають на нервову систему, і для прогнозування клінічної відповіді на лікування. J.A. Michael et al. (2021) у систематичному аналізі 66 досліджень визначили, що змінений контроль уваги за психічних розладів пов'язаний зі специфічними змінами щодо активності мозку, які можна зареєструвати за допомогою ЕЕГ.

У дослідженні, яке очолювала Світлана Михайлівна, пацієнтам, які проживають в Україні та перебувають під впливом хронічного стресу, для корекції цих змін призначали препарат Ньюрексан. За результатами цього дослідження, Ньюрексан чинив вплив на α -, δ - та θ -ритм у фронтальній корі головного мозку та ретикулярній формації. Власне, зміни на ЕЕГ було встановлено вже за годину після одноразового перорального приймання Ньюрексан. Так, у пацієнтів фіксували збільшення потужності δ -, α_1 - та α_2 -ритмів порівняно з даними контрольної ЕЕГ перед застосуванням вказаного препарату. Такі зміни засвідчили, що Ньюрексан як психоактивний засіб має зі значні переваги щодо швидкості дії порівняно з іншими препаратами рослинного походження. За даними попередніх досліджень, індуковані Ньюрексаном зміни α_2 -хвиль можна інтерпретувати як інактивацію дофамінергічної системи (Dimpfel et al., 1987, 2008). Тоді як зміни δ -хвиль є підтвердженням взаємодії препарату з холінергічною системою головного мозку, наслідком якої є седация (Dimpfel et al., 2001). Застосування препарату Ньюрексан також сприяло зниженню активності β_2 -ритму в лобно-скроневих відділах (Dimpfel, 2019).

Ці висновки також було підтверджено у дослідженні G.V. Chand et al. (2021). Як зазначають дослідники, ЕЕГ пацієнтів фіксували під час трьох сеансів: у стані спокою на початковому етапі дослідження, після отримання однієї дози препарату Ньюрексан або плацебо і згодом — після впливу психосоціального стресу. У пацієнтів, які отримали плацебо, стан підвищеної тривожності зберігався протягом тривалішого періоду часу після пережитого гострого стресу. Пацієнти, які отримували Ньюрексан, мали значно нижчі середні рівні збудливості та значно більшу тривалість часу у стані нижчої тривожності після стресу. Ці результати підтверджують, що Ньюрексан є ефективним препаратом для зменшення впливу стресу на регуляцію активності головного мозку.

Вплив препарату Ньюрексан зумовлений активністю речовин, які входять до його складу: рослинних компонентів вівса посівного (*Avena sativa*), кави арабійської (*Coffea arabica*), пасифлори інкарнатної (*Passiflora incarnata*) та цинку валеріанату (*Zincum isovalerianicum*). У подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні застосування *Passiflora incarnata* виявилось так само ефективним для усунення симптомів тривожного розладу, як і приймання бензодіазепіну (Akhondzadeh



С.М. Кузнецова

et al., 2001). Зокрема, у трьох рандомізованих контрольованих дослідженнях було продемонстровано ансіолітичні властивості компонентів пасифлори за монотерапії і як частини комбінованої терапії (Akhondzadeh, 2001; Movafegh, 2008; Bourin et al., 1997). Седативну дію *Avena sativa* та її сприяння підвищенню глибини сну за приймання кофеїну було також підтверджено щонайменше в двох дослідженнях (Connor, 1975; Ruiz-Vega, 2003).

Як відомо, препарати валеріани лікарської (*Valeriana officinalis L.*) ефективні в лікуванні безсоння. У двох подвійних сліпих контрольованих плацебо дослідженнях одноразові дози екстракту валеріани (400-900 мг) значно поліпшували якість сну порівняно з плацебо (Leathwood et al., 1982, 1985). У двох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях вплив екстракту валеріани (600 мг/добу) на безсоння був порівняним із дією оксазепаму (Dorn, 2000; Ziegler, 2002). Вищі дози екстракту валеріани (1500 мг у поєднанні з 360 мг хмелю) здатні підвищувати активність δ -хвилі, спричиняючи седативний ефект (Vonderheid-Guth et al., 2000). Хоча концентрація компонентів валеріани в препараті Ньюрексан нижча, їх поєднання із цинком синергічно опосередковує заспокійливий ефект. Зокрема, у двох обсерваційних дослідженнях було підтверджено, що Ньюрексан є добре переносимою альтернативою звичайній валеріані лікарській у терапії помірному безсонню та нервозності (Waldschutz, 2008; Hubner, 2009). Результати ретроспективного аналізу засвідчили потенційний сприяльний ефект *Zincum isovalerianicum* у пацієнтів із синдромом неспокійних ніг (Kröz et al., 2009). Клінічні дані продемонстрували, що приймання препарату Ньюрексан значно зменшує підвищення рівня біомаркерів стресу, зокрема кортизолу в слині та крові й адреналіну в плазмі крові (Doering et al., 2016).

До того ж терапія Ньюрексаном мала позитивний вплив на інші фізіологічні процеси, спричинені стресом, наприклад, на варіабельність серцевого ритму (Chand et al., 2019). Терапія Ньюрексаном асоціювалася з меншою кількістю супутніх захворювань і нижчим рівнем нервозності та тривожності (Hübner et al., 2009). У сукупності отримані дані свідчать про потенційну користь терапії препаратом Ньюрексан для осіб із порушеннями, пов'язаними зі стресом. Останній може призводити до гострого безсоння, а застосування Ньюрексану сприяло зменшенню затримки засинання, подовженню тривалості сну та поліпшенню його якості в пацієнтів із легкими та помірними порушеннями сну (Waldschütz and Klein, 2008).

Підсумовуючи, професорка зауважила, що незалежно від того, чи відчуває людина труднощі із засинанням або підтримкою сну, комплексний ефект стресу та недостатнього сну може мати негативний вплив на настрій і продуктивність впродовж дня. Отже, терапія препаратом Ньюрексан сприятиме поліпшенню функціонування вдень завдяки зменшенню втоми, ознак розладів настрою та покращенню якості нічного сну.

Підготувала **Ольга Загора**

осіб; дія циталопрamu пов'язана з дозозалежним підвищенням інтервалу QT.

У таблиці 2 наведено клінічні особливості перебігу депресії, які слід враховувати, обираючи АД.

Лікування резистентної депресії

Французька асоціація біологічної психіатрії та нейропсихофармакології (AFPBN) і фонд FondaMental розробили клінічні рекомендації щодо лікування пацієнтів із резистентною до терапії депресії (Bennabi et al., 2019). Отже, для терапії першої лінії слід вибрати АД відповідної групи та оптимізувати дози і тривалість лікування. У разі негативної динаміки слід замінити АД на препарат тієї самої групи, а якщо це не допомогло, призначити антагоніст α -адренорецепторів. Для терапії другої лінії замість заміни АД автори пропонують поєднати АД з антагоністом α -адренорецепторів для потенціювання дії першого, а також розглянути можливість потенціювання літєм та атипovими антипсихотиками.

Сьогодні для лікування першої й другої ліній, як зазначила пані Хаустова, можливо використовувати такі препарати, як СИЗС есциталопрам (Ессобел) та СИЗСН дулоксетин (Дюксет). Тривалість такої терапії сягає від шести місяців до року – для запобігання рецидиву.

Есциталопрам – алостеричний СИЗС, який сприяє збільшенню синаптичної концентрації серотоніну та стимулює серотонінергічні ефекти в центральній нервовій системі (ЦНС). Цей препарат чинить виразну збалансовану дію на всі три компоненти депресивного стану. Він однаково ефективний для лікування тужливих, тривожних і анергетичних депресій при титруванні від 5 до 20 мг. У разі зміни СИЗС передусім слід розглядати АД подвійної дії. Таким препаратом є дулоксетин, який застосовують за великого депресивного розладу (ВДР). Початкова доза – 60 мг раз на добу, а максимальна – 120 мг на добу.

Дулоксетин застосовують зокрема за діабетичного периферичного нейропатичного болю або больового синдрому після ампутації кінцівки, із початковою дозою 60 мг раз на добу. Максимальна доза препарату становить 120 мг на добу.

У разі генералізованого тривожного розладу початкова доза становить 30 мг раз на добу. Пацієнтам із недостатнім ефектом лікування необхідно збільшити дозування до 60, 90 або 120 мг на добу.

За результатами двох контрольованих плацебо досліджень, одне з яких присвячене порівнянню впливу дулоксетину, флуоксетину та плацебо, а друге – дулоксетину, пароксетину та плацебо у лікуванні пацієнтів із ВДР, найвищу ефективність продемонстрував дулоксетин порівняно з флуоксетином, пароксетином та плацебо (Wohlgren et al., 2004). Також спостерігалася редукція больових симптомів у пацієнтів із депресією після першого тижня терапії дулоксетином (60 мг/добу), визначена за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (Perahia et al., 2006).

Зміна СИЗС на дулоксетин

Як відомо, флуоксетин блокує метаболізм дулоксетину. Тому в разі переходу з флуоксетину призначають дулоксетин (30 мг/добу) протягом тижня, а надалі титрують його дозу до терапевтичної. Перехід із сертраліну на дулоксетин слід також починати з призначення останнього в дозі 30 мг/добу протягом тижня для уникнення комедикації. Надалі дозу дулоксетину збільшують до терапевтичної.

У разі переходу з пароксетину на дулоксетин доцільно призначити останній у дозі 30 мг/добу впродовж тижня з постійним контролем стану пацієнта, і за потреби підвищення дози для послаблення ознак відміни попереднього препарату. За переходу із циталопрamu / есциталопрamu на дулоксетин можливе призначення останнього в дозі

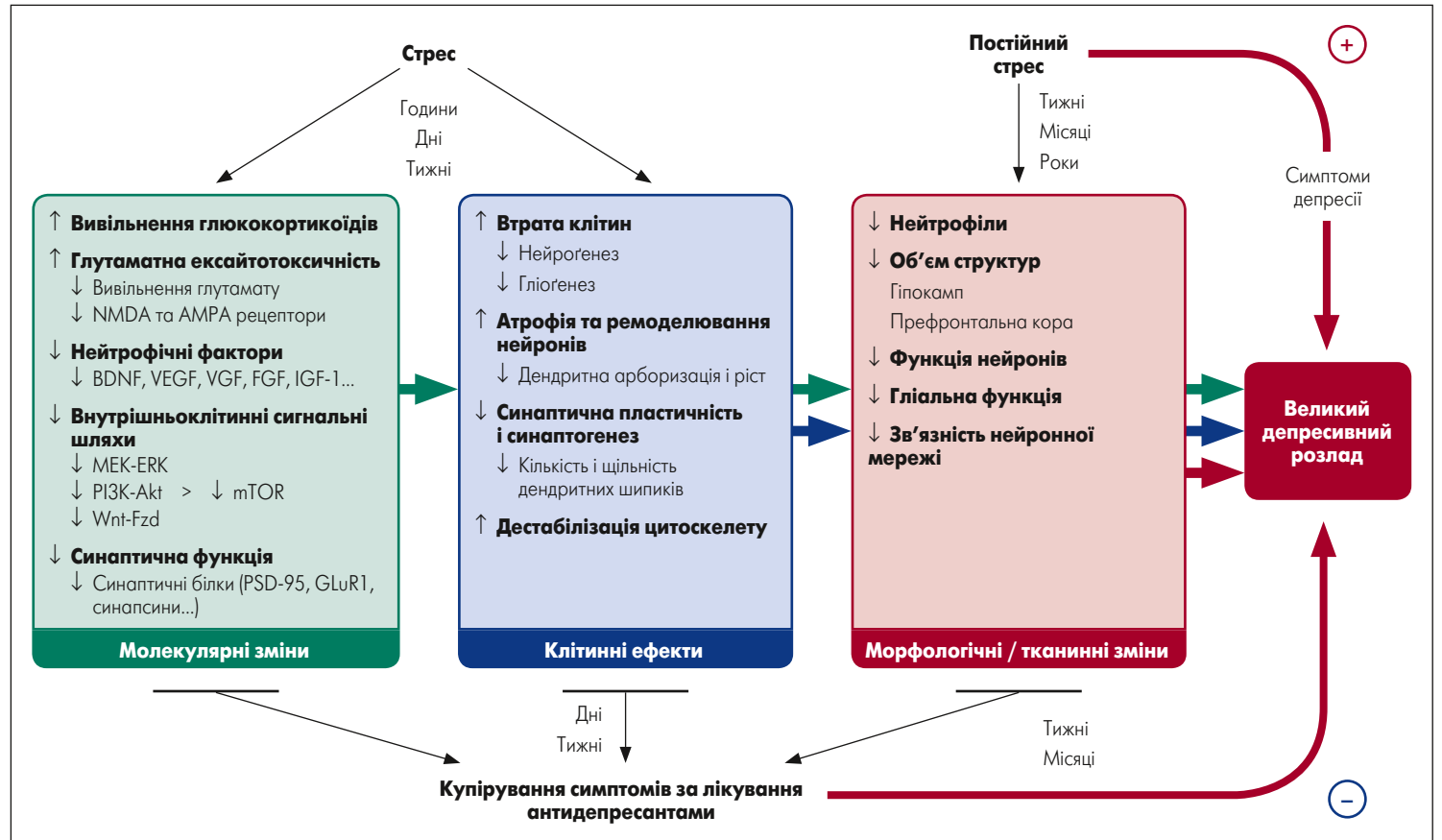
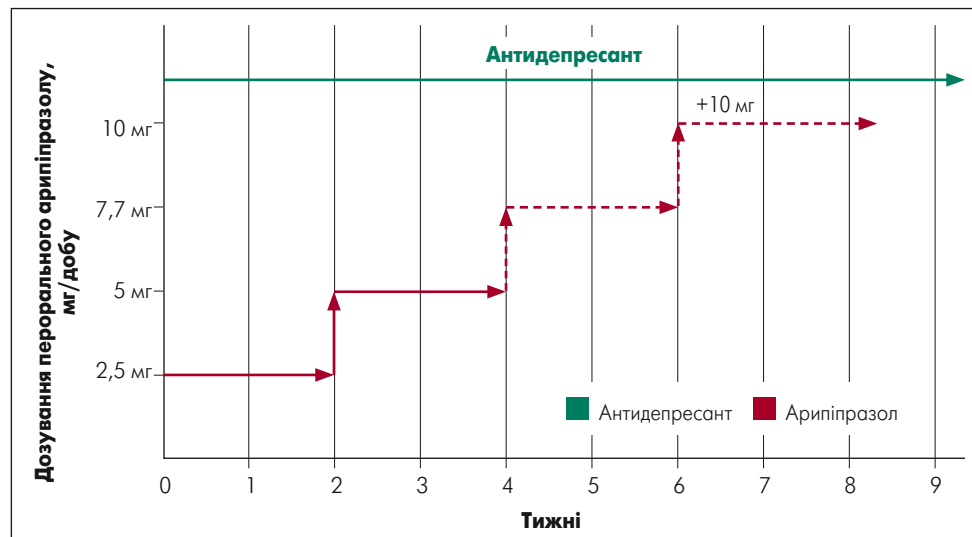


Рис. 1. Ефект лікування антидепресантами на молекулярному, клітинному та морфологічному / тканинному рівнях

Адаптовано за Duric V. and Duman R.S. Depression and treatment response: dynamic interplay of signaling pathways and altered neural processes. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Jan. Vol. 70, No 1. P. 39-53.



Примітка. Для підсилення антидепресивного ефекту рекомендовано дозу 2,5-5 мг/добу. Дозу арипіпразолу збільшують на 2,5 мг/добу що 2 тижні, рідко доводячи до максимальної – 10 мг/добу.

Рис. 2. Додавання арипіпразолу за слабкої відповіді на антидепресанти

Адаптовано за Veznedaroglu B. et al. «TARC: Turkish aripiprazole consensus report. Aripiprazole use and switching from other antipsychotics to aripiprazole consensus recommendations by a Turkish multidisciplinary panel». *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018 May 4. Vol. 8, No 10. P. 271-285.

60 мг/добу через слабку інгібіцію мікросомальних ферментів.

Відміна та заміна АД

Для пацієнтів, які припиняють приймати ліки, щоб перейти на інший АД через недостатність ефективності або нестерпні побічні явища, можна швидше зменшувати дози (протягом днів). Новий АД вводять у низькій дозі, а потім підвищують її (якщо для цього немає протипоказань, як-от перехід на інгібітори моноаміноксидази або з них). Симптоми відміни АД (після ретельного розгляду, про які повідомляє пацієнт) слід відрізнити від побічних ефектів, що можуть виникати під час лікування нещодавно призначеними АД (Malhi et al., 2021).

Третя лінія терапії резистентної депресії

Збереження ефективної терапії за резистентної депресії потребує призначення лікування засобами третьої лінії, яке може передбачати перехід на АД подвійної дії або їх комбінацію з атипovими антипсихотиками. Інтенсивна фармакотерапія за таких умов може відбуватися завдяки застосуванню таких препаратів, як дулоксетин (Дюксет) у дозі 120 мг із поступовою титрацією, або арипіпразол (Абізол) у дозі 10 мг із такою самою титрацією від 2,5 мг.

За комбінованої терапевтичної схеми як препарат першої лінії може бути використано арипіпразол, препарат із високим

рівнем підтвердження ефективності за комбінованого лікування резистентної депресії. Цей метод також вибірково застосовують, якщо бракує ефективності АД або відповідь на них є незадовільною.

Дозування арипіпразолу варіює від 2,5 до 10 мг/добу; починати лікування слід із найменшого дозування – 2,5 мг/добу. У разі потреби дозу арипіпразолу можна збільшувати до 10 мг/добу, підвищуючи на 2,5 мг що два тижні, для досягнення оптимального клінічного ефекту (рис. 2) (Veznedaroglu et al., 2018).

Такий метод ефективний для пацієнтів із довготривалою тяжкою депресією, яка супроводжується апатією та зниженням активності, особливо у пацієнтів похилого віку; із можливими супутніми соматичними захворюваннями, як-от серцево-судинні, метаболічні чи неврологічні розлади.

Особливості відміни антидепресантів

Пані Хаустова наголосила на доцільності інформування пацієнтів про можливе виникнення симптомів відміни лікування (у разі припинення приймання АД) та необхідності виконувати поступове зниження дозування без різких перерв.

Дозу АД рекомендовано зменшувати принаймні щотижнево, пристосовуючи темп зниження до індивідуальних потреб пацієнта. Спочатку її титрують до мінімальної рекомендованої ефективної дози. Після досягнення мінімальної ефективної дози

слід зменшувати дозування не більш ніж на 50% на тиждень (Malhi et al., 2021).

Для пацієнтів із чинниками ризику симптомів відміни (як-от висока доза АД, тривалий період лікування, попередні випадки симптомів відміни) рекомендовано помірне зниження дози. Спочатку необхідно зменшити дозу препарату до мінімальної рекомендованої ефективної, а далі знижувати її невеликими кроками (залежно від способу поділу таблеток) що два тижні.

Дослідження J. Kocsis et al. (2009) розставило крапки над «і» щодо взаємовпливу вибору методу лікування та його переваг на відповідні результати. Ефективність лікування змінювалася залежно від індивідуальних вподобань та була особливо помітною для пацієнтів, які віддали перевагу одному з методів монотерапії.

Пацієнти, які приймали медикаментозне лікування, досягли вищого рівня ремісії (45,5%) та мали менший середній показник за 24-пунктовою шкалою Гамільтона оцінювання депресії (HAM-D-24) – 11,6 бала на момент завершення дослідження, порівняно з тими, хто отримував психотерапію (рівень ремісії – 22,2%, середній показник за HAM-D-24 – 21,0 бала). За психотерапії пацієнти демонстрували вищий рівень ремісії (50,0%) та нижчий середній показник за шкалою HAM-D-24 (12,1 бала), порівняно з прийманням ліків (рівень ремісії – 7,7%, середній показник за HAM-D-24 – 18,3 бала). Важливо, що вибір методу лікування не був пов'язаний із ризиком відмови від участі в дослідженні (Kocsis et al., 2009).

Висновки

Підсумовуючи, Олена Олександрівна зауважила, що представлений алгоритм лікування терапевтично резистентної депресії містить важливу інформацію щодо стратегій і методів лікування, спрямованих на редукцію симптомів у пацієнтів із цією формою депресії. У цьому алгоритмі враховано індивідуальні особливості пацієнта та досліджено нейровізуалізаційні, клінічні й лабораторні маркери, що допомагають оцінити ефективність лікування. Алгоритм пропонує конкретні стратегії щодо зниження дози призначеного препарату, рекомендації для пацієнтів із чинниками ризику симптомів відміни, інформацію про засоби лікування, їх дозування та можливі побічні ефекти.

Підготував Денис Соколовський

Біль у спині: сучасні підходи до лікування

За матеріалами Науково-практичної конференції «UkraineNeuroGlobal-2023» (21 листопада 2023 р.)

Відчуття болю у шиї, спині або кінцівках спричиняє серйозний дискомфорт і може змінювати звичний спосіб життя. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2020 р. від болю у спині страждали близько 619 млн осіб у всьому світі. За оцінками фахівців, уже 2050 р. цей показник сягатиме близько 843 млн випадків (WHO, 2023). Поширеність больового синдрому зростає з віком (до 80 років), найбільша кількість таких випадків болю припадає на вік 50-55 років. Основною причиною болю у спині є міофасціальний больовий синдром (МФБС). Патогенетичні механізми його виникнення та підходи до терапії пацієнтів, які страждають від болю у спині стали темою доповіді професора кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, д.мед.н. Михайла Михайловича Ороса, із якою він виступив у межах Науково-практичної конференції «UkraineNeuroGlobal-2023», що відбулася 21 листопада 2023 р. у форматі онлайн. Пропонуємо до вашої уваги короткий огляд цієї доповіді.



М.М. Орос

Міофасціальний больовий синдром (МФБС) — це хронічний больовий розлад, для якого характерна підвищена больова чутливість у м'язах або фасціях певної ділянки (або ділянок) тіла. Майже кожна людина хоча б раз у житті відчувала біль від м'язової напруги та дискомфорт, пов'язаний із МФБС. За різними даними, МФБС різного ступеня виразності виникає у 30-85% населення (Chang et al., 2020).

Патогномонічною ознакою МФБС є міофасціальні тригерні точки в ущільненому м'язовому тяжі (Travell and Simons, 1989). Залежно від причини виникнення, біль у спині поділяють на вертеброгенний і невертеброгенний. Перший може бути зумовлений змінами міжхребцевих дисків, тіл хребців, міжхребцевих суглобів або зв'язкового апарату хребта, внаслідок чого формується скутість нервових корінців або спинномозкових нервів. Невертеброгенний біль пов'язаний із соматичною патологією. Окремо виділяють неспецифічний біль у спині, який пов'язаний зі скелетно-м'язовими розладами без ознак ураження нервових корінців або специфічних ушкоджень хребта (Chang, 2023). Згідно із сучасними концепціями, визначають декілька типів болю (ноцицептивний, нейропатичний і ноципластичний), що насамперед відображає механізми їх виникнення та клінічні особливості. Одним із найпоширеніших типів болю є ноцицептивний (Treede et al., 2019). Він пов'язаний з активацією периферичних рецепторів первинних аферентних нейронів у відповідь на шкідливі хімічні (запальні), механічні, термічні або ішемічні подразники. Локалізація такого болю зумовлена місцем ураження тканин або органів. Ноцицептивний біль, як правило, має гострий характер, минає швидко (або відповідно до очікуваного часу загоєння тканин та може супроводжуватися іншими клінічними симптомами: набряклістю, почервонінням шкіри та ознаками запалення, обмеженням рухів або ознаками травми, характерними для ситуації, що її викликала (Smart et al., 2014).

Нейропатичний біль виникає внаслідок первинного ураження / дисфункції нейронів центральної (ЦНС) або периферичної нервової системи (ПНС) і охоплює численні патофізіологічні механізми, пов'язані зі зміненим функціонуванням і реактивністю нервів. Такий тип болю пацієнти можуть описувати як пекучий, стріляючий, гострий, ниючий чи такий, що нагадує удар струмом (Swieboda et al., 2013). Це біль високої інтенсивності, що може поєднуватися із дизестезіями (відчуттями «повзання мурашок», дії струму, оніміння, слабкості або важкості), іррадіювати в кінцівку, супроводжуватися змінами поверхневої чутливості та сухожильних рефлексів. За виразного тривалого больового синдрому, якщо ретельне обстеження не виявляє морфологічної причини або соматичного захворювання, ідеться про психогенний або ноципластичний біль. Цей тип болю зумовлений не первинною патологією відповідного органа чи системи, а нейробіологічними, нейрофізіологічними, нейрохімічними і морфологічними змінами в центральній нервовій системі (ЦНС)

(Chimenti et al., 2018). Основними чинниками, що можуть призводити до його розвитку, є психологічні, соціальні причини та емоційний стрес. Симптоми МФБС мають різні ознаки. Переважно пацієнти відчують локалізований біль різного характеру в обмеженій зоні. За фізикального обстеження можна виявити тригерні точки на залучених м'язах і болісний м'язовий спазм, які є основними складовими МФБС. Структури опорно-рухового апарату, які містять ноцицептивні рецептори (як-от замикальні пластинки хребців, фіброзні кільця міжхребцевих дисків, м'язи, зв'язки, суглобові капсули) посилюють нервові імпульси через задні роги спинного мозку до вищих центрів болю у головному мозку, проєктуються через вставні нейрони на α -мотонейрони передніх рогів спинного мозку, утворюючи петлю на відповідному сегментарному рівні. Цей шлях спричинює рефлексорне формування хибного кола «біль—м'язовий спазм—біль». На початку патологічного процесу біль призводить до підвищення активності тону м'язів і спазмує компенсаторно-приспосовувальним механізмом. Проте з розвитком патології спазм є додатковим джерелом больових імпульсів, що, своєю чергою, зумовлює формування хибного кола. За такого патофізіологічного механізму МФБС є поєднанням різних типів болю. Це обґрунтовує потребу в поєднанні різних терапевтичних підходів. Крім того, запропоновано альтернативні шляхи виникнення болю при МФБС.

Так, Н. Johansson і Р. Sojka (1991) вказують на збуджувальний вплив ноцицептивних шляхів на γ -мотонейрони та м'язові веретена. У цьому разі підвищення вихідної імпульсації від пропріорецепторів м'язового веретена спричиняє гіперзбудливість α -мотонейронів передніх рогів спинного мозку і, як наслідок, надмірну м'язову активність. Тривале напруження м'язів формує накопичення активних продуктів метаболізму (наприклад, арахідонової кислоти, молочної кислоти, брадикініну тощо), які чинять сильну подразнювальну дію на ноцицептори, провокуючи подальшу больову імпульсацію, та замикають патологічне коло.

Оновлені рекомендації провідних установ із лікування болю Американської колегії терапевтів (ACP, 2023), Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE, 2023) та Американського товариства з вивчення болю (APS, 2023) наголошують на використанні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та/або міорелаксантів, якщо потрібне фармакологічне лікування болю у спині та МФБС. Гострий больовий синдром часто минає спонтанно або після нескладного лікування. Однак хронічний МФБС, що триває три місяці або довше, зазвичай має гірший прогноз і потребує інтенсивної терапії болю. Комбінування міорелаксантів із НПЗП та анальгетиками значно підвищує ефективність лікування і допомагає знизити дози останніх (Zygmunt et al., 2015). Серед класичних молекул міорелаксантів варто виокремити тіоколікозид. На фармацевтичному ринку України препарат тіоколікозиду добре відомий під

торговельною назвою **Тіонекс** (виробництва ЛАБОРАТОРІО ФАРМАЦЕУТИКО С.Т. С.Р.Л., Італія). Тіоколікозид є напівсинтетичним похідним колхікозиду — природного глюкозиду, який міститься в рослині *Gloriosa superba*. Понад 35 років його застосовують у клінічній практиці як міорелаксант, що чинить патогенетичний вплив на розвиток спастичності, має протизапальний і знеболювальний ефекти. Тіоколікозид взаємодіє з рецепторами γ -аміномаєсляної кислоти типу А (ГАМК-АР) і стрихнін-чутливими гліциновими рецепторами в ЦНС. Деякий час вважалося, що тіоколікозид діє як агоніст ГАМК-АР. Зниження активності задніх рогів спинного мозку зменшує центральну сенситизацію та розвиток нейропатичного болю, зумовлюючи депресію ЦНС, що спричиняє розслаблення скелетних м'язів. Тіоколікозид діє як антагоніст ГАМК-АР, що викликає міорелаксуючий ефект на супраспинальному рівні, через систему низхідних інгібіторних шляхів. На різних рівнях нервової системи спостерігається вибіркова гліциномієтична дія тіоколікозиду, що теж може сприяти міорелаксації. Завдяки цим властивостям тіоколікозид чинить вплив на м'язові спазми центрального і периферичного походження, що дає підстави вважати його засобом вибору для пацієнтів не лише з болем у спині, причиною якого є м'язовий спазм, а і зі спастичністю після травм спинного мозку та мозкових інсультів. Тіоколікозид також має знеболювальний і протизапальний ефекти, що важливо при лікуванні спастичності. За даними дослідження Н.В. Домрес (2021), тіоколікозид достовірно знижує як середній, так і загальний показник спастичності в осіб із розсіяним склерозом. R. Guayasamin et al. (2020) отримали статистично значущі результати, які свідчать, що ступінь полегшення болю, зменшення кількості контрактур і поліпшення функціональності поєднувалися із загальною задоволеністю пацієнтів, які отримували тіоколікозид. Автори зазначають про доцільність застосування міорелаксанту в поєднанні з протизапальними засобами і вітамінами групи В. За даними сліпого рандомізованого дослідження з двома паралельними групами К. Піоріулос (2023), у якому порівнювали комбінацію тіоколікозиду з НПЗП із монотерапією НПЗП для симптоматичного полегшення гострого неспецифічного болю у нижній частині спини, така комбінація була ефективнішою для полегшення інтенсивності болю. Порівняно з групою монотерапії більша частка осіб у групі застосування тіоколікозиду з НПЗП досягла зниження показника болю за візуальною аналоговою шкалою на >30% через 1 і 3 год після ін'єкції. Побічних ефектів за комбінованої терапії не виявлено, тоді як швидкість і стійкість поліпшення рухливості та зменшення інтенсивності болю були терапевтично значущими. За даними дослідження О. Шаповал (2019), час досягнення максимальної концентрації тіоколікозиду після внутрішньом'язового введення в дозі 4 мг для препарату Тіонекс становить 30 хв, а для Мускомеду — 45 хв. Отже, застосовуючи препарат Тіонекс, можна з більшою

впевненістю прогнозувати час розвитку та виразність терапевтично значущого міорелаксуючого ефекту. Щодо максимальної концентрації, то вона при застосуванні препарату Тіонекс удвічі перевищує максимальну концентрацію Мускомеду. Застосовуючи Тіонекс, можна вдвічі швидше позбутися болю. Михайло Михайлович звернув увагу, що в разі спазму м'язів, окрім накопичення активних продуктів метаболізму, як-от арахідонової та молочних кислот, відбувається зсув у бік ацидозу. Це провокує подальшу больову імпульсацію і замикає коло «біль—спазм—біль», а додаткове введення кислоти в складі ліків може посилити м'язовий спазм. Станом на листопад 2023 р. із наявних ін'єкційних тіоколікозидів в Україні лише у препараті Тіонекс немає кислот у складі допоміжних речовин. Отже, застосовуючи Тіонекс, можна з більшою впевненістю спрогнозувати час розвитку і виразність терапевтично значущого міорелаксуючого ефекту. У Європі 2023 р. завершилось клінічне дослідження, у якому оцінювали вибір лікарів і пацієнтів щодо форми призначення тіоколікозиду. Більшість французьких лікарів повідомили, що призначають пероральний тіоколікозид у 95% випадків, тоді як італійські фахівці віддають перевагу внутрішньом'язовій формі у 70% випадків. Зокрема, 79% пацієнтів бажать застосовувати таблетки замість ін'єкцій чи інфузій, якщо це не матиме впливу на ефективність і безпеку терапії (Barclay et al., 2013). Щодо таблетованих форм міорелаксантів із центральним механізмом дії, то більшість із них чинять седативний ефект і вплив на АТ, потребують титрування, мають застереження щодо застосування в осіб похилого віку, а деякі навіть провокують загострення психічних розладів. Тіонекс — єдиний європейський тіоколікозид, доступний у двох лікарських формах: таблетки і розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій, що дає змогу обрати зручний для пацієнта спосіб застосування або використовувати їх у комбінації. Тіонекс не зумовлює седативності, допомагає швидше повернутись до звичного життя. Високий профіль безпеки без впливу на серцеву-судинну і дихальну системи робить можливим застосовувати Тіонекс у пацієнтів похилого віку. Михайло Михайлович також поділився своєю схемою застосування Тіонексу при болю в нижній частині спини. На старті терапії слід застосовувати ін'єкції Тіонексу, а далі — Тіонекс у таблетках, що забезпечує ступеневу терапію. Серед міорелаксантів із центральною дією Тіонекс можна вважати препаратом вибору за міофасціального больового синдрому, що є частотою причиною болю в спині.

Підготувала **Ольга Загора**

ТІОНЕКС®

Thiocolchicoside, 2 мг/мл

**МІОРЕЛАКСАНТ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ
ДЛЯ ПЕРЕМОГИ* НАД БОЛЕМ¹**

**ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ
ЄВРОПЕЙСЬКИЙ
ТІОКОЛХІКОЗИД
в ампулах та таблетках^{1,2,3}**



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТІОНЕКС (THIONEX) розчин 4 мг. **Склад:** діюча речовина: thiocolchicoside; 1 ампула (2 мл) містить тіоколіхікозиду 4,0 мг, розчин для ін'єкцій. **Показання.** Ад'ювантна терапія болісних м'язових контрактур у випадках гострих патологій хребта у дорослих та підлітків віком від 16 років. **Спосіб застосування та дози.** Тіонекс вводять внутрішньом'язово. Рекомендована максимальна добова доза становить 4 мг кожні 12 годин (8 мг на добу). Лікування не повинно перевищувати 5 днів поспіль. Слід уникати перевищення рекомендованої дози або тривалості застосування. **Побічні реакції.** Після внутрішньом'язового введення були помічені нечасті випадки нездужання, які іноді супроводжувалися або не супроводжувалися зниженням артеріального тиску та/або непритомністю. **Протипоказання.** Тіоколіхікозид не слід застосовувати: пацієнтам із підвищеною чутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; протягом усього періоду вагітності; під час грудного вигодовування; жінкам репродуктивного віку, які не використовують належні засоби контрацепції; пацієнтам, які страждають на в'ялий параліч, м'язову гіпотонію; пацієнтам, які страждають на порушення гемостазу та проходять лікування із застосуванням антикоагулянтів. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Інформація щодо взаємодії відсутня. Однак рекомендується дотримуватися обережності при одночасному прийомі з іншими міорелаксантами, антикоагулянтами та препаратами, що пригнічують центральну нервову систему, більш детальна інформація про взаємодію наведена у повній інструкції для медичного застосування. **Діти.** Препарат протипоказаний дітям віком до 16 років. **Категорія відпуску.** За рецептом.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТІОНЕКС (THIONEX) таблетки 8 мг. **Склад:** тіоколіхікозид; 1 таблетка містить тіоколіхікозиду 8 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна (тип 101); целюлоза мікрокристалічна (тип 102); повідон (тип К30); кремнію діоксид колоїдний безводний; кросповідон (тип А); магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти з центральним механізмом дії. Тіоколіхікозид. Код АТХ М03В Х05. **Показання.** Ад'ювантна терапія болісних м'язових контрактур у випадках гострих патологій хребта у дорослих та підлітків віком від 16 років. **Протипоказання.** Тіонекс не слід застосовувати: пацієнтам із підвищеною чутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; під час вагітності; у період годування груддю; жінкам репродуктивного віку, які не використовують належні засоби контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Приймати перорально, запиваючи склянкою води. Рекомендована доза становить 8 мг кожні 12 годин (доза 16 мг тіоколіхікозиду є також максимальною на добу). Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів поспіль. Слід уникати перевищення рекомендованої дози або тривалого застосування (див. розділ «Особливості застосування»). **Діти.** Лікарський засіб протипоказаний дітям та підліткам віком до 16 років. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Мається на увазі ад'ювантна терапія болісних м'язових контрактур у випадках гострих патологій хребта у дорослих та підлітків віком від 16 років. 1. Інструкція за застосування лікарського засобу Тіонекс UA/17110/01/01; UA/19133/01/01. 2. Oliveira, C.B., Maher, C.G., Pinto, R.Z. et al. Eur Spine J (2018) 27: 2791. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. November 2018, Volume 27, Issue 11, pp 2791–2803. 3. Серед міорелаксантів центральної дії. Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів по АТС М03В на 01.12.2023.

Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти лікарського препарату Тіонекс для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників міститься в повній інструкції для медичного застосування. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Виробник: ЛАБОРАТОРІО ФАРМАЦЕУТИКО С.Т. С.Р.Л., ВІА ДАНТЕ АЛІГ'ЕРІ, 71 - 18038 Санремо (Імперія), Італія. Представництво в Україні: УАБ «Фармліга», Адреса: 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуценка, 1, e-mail: info@farmlyga.it

 farmlyga®

Кетилепт® Ретард

КВЕТІАПІН



ПРАГНЕННЯ ДОСКОНАЛОСТІ

Показання*

- Лікування шизофренії, включаючи профілактику рецидивів у пацієнтів із стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію кветіапін
- Додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів із тяжким депресивним розладом (ТДР), у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами
- Лікування біполярного розладу, зокрема: для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі; для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі; для профілактики рецидиву захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними чи депресивними епізодами, при яких кветіапін є ефективним



Склад та форма випуску: табл. пролонг. дії., в/о 50 мг № 60; 200 мг № 60; 300 мг № 60; 400 мг № 60. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 3А4. Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астения, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. №UA/8157/02/01-03-04-05. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина*

Інформація для професійної діяльності фахівців в області охорони здоров'я, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

