ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Здоров'я України Видавничий дім

№ 4 (43)
грудень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37633

Неврологія
Психіатрія
Психотерапія

Доктор медицинских наук
Ирина Пинчук

Формирование современной системы психосоциальной реабилитации: опыт Литвы

Читайте на сторінці **19**

Доктор медичних наук, професор
Наталія Марута

Когнітивна дисфункція у структурі ендогенних психозів та афективних розладів: переосмислена проблема сучасної психіатрії

Читайте на сторінці **12**

Доктор медицинских наук, профессор
Андрей Дубенко

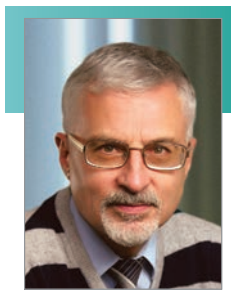
Шаг за шагом к европейским стандартам диагностики и лечения эпилепсии

Читайте на сторінці **28**

Доктор медичних наук, професор
Михайло Матяш

Лікування віддалених наслідків мінно-вибухової закритої черепно-мозкової травми та ПТСР в учасників АТО

Читайте на сторінці **30**



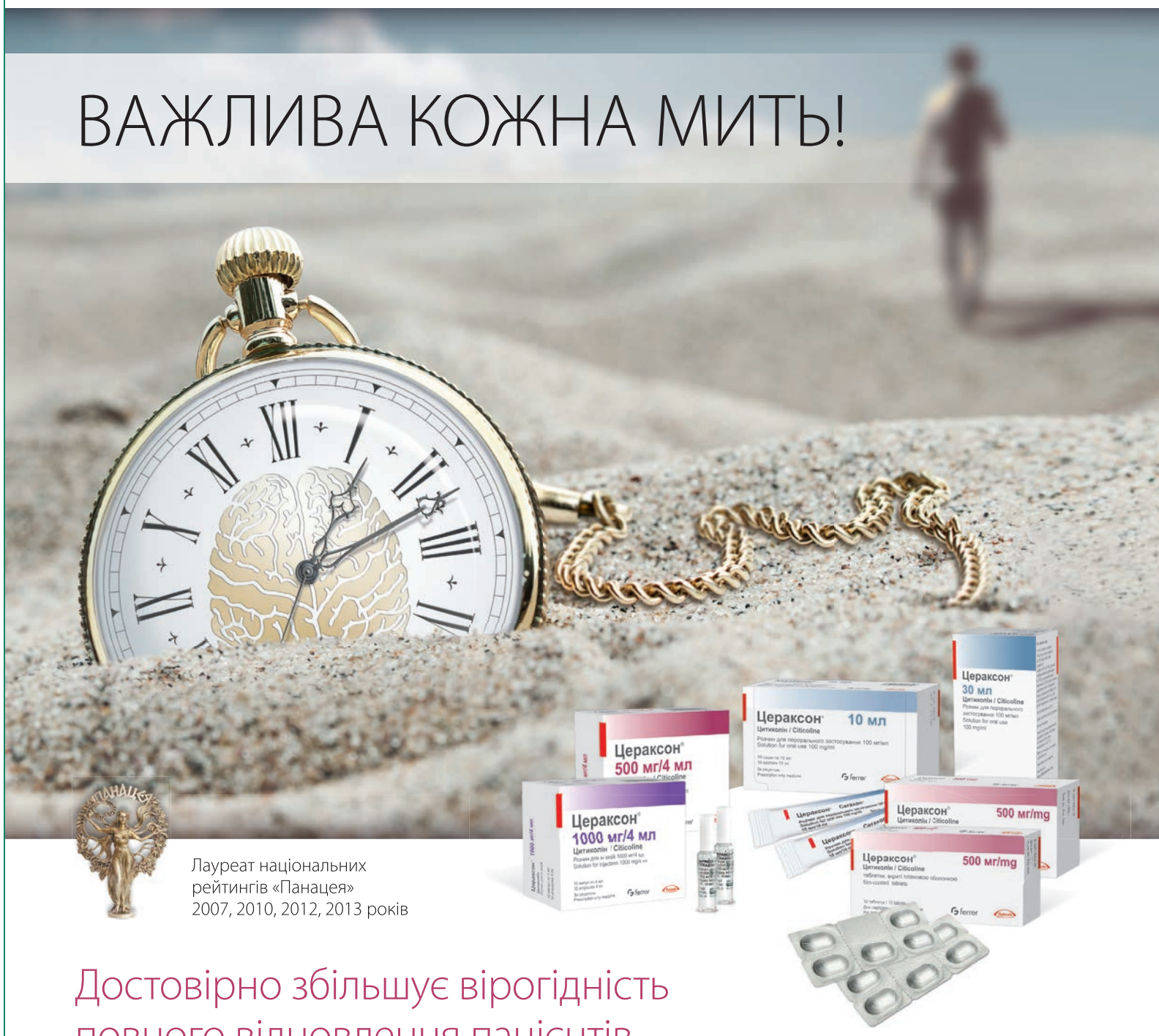
Кандидат медицинских наук, доцент
Дмитрий Русланов

Школа психотерапевта: управление сознанием

Читайте на сторінці **44**

ЦЕРАКСОН®
цитиколін

ВАЖЛИВА КОЖНА МИТЬ!



Лауреат національних рейтингів «Панацея» 2007, 2010, 2012, 2013 років

Достовірно збільшує вірогідність повного відновлення пацієнтів після ішемічного інсульту[1] та черепно-мозкової травми[2,3]

Діюча речовина: citicoline. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій; розчин для перорального застосування; таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій мембран, у тому числі функціонуванню іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Завдяки стабілізуючій дії на мембрану цитиколін має протинабрякові властивості, тому зменшує набряк мозку. Цитиколін ослаблює вираженість симптомів, пов'язаних з церебральною дисфункцією, після таких патологічних процесів, як черепно-мозкові травми і гострі порушення мозкового кровообігу. **Показання.** Гостра фаза порушень мозкового кровообігу; лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма та її наслідки; неврологічні розлади (когнітивні, сенситивні, моторні), спричинені церебральною патологією дегенеративного та судинного походження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або будь-яких інших компонентів препарату. Хворі з високим тонусом парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Дуже рідко Цераксон® може викликати галюцинації, головний біль, запаморочення, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, диспное, нудоту, блювання, епізодичну діарею, алергічні реакції, озноб, набряки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія. **Р. п. МОЗ України:** №UA/4464/01/01, №UA/4464/01/02, №UA/4464/02/01, №UA/4464/03/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Davalos A. et al. Stroke 2002; 33:2850–2857. 2. Cohadon F. et al. Neurochirurgie 1982; 28:287–290. 3. Galletti P. et al. J Neurol Sci 1991; 103:519–525.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/CNS/0118/0004

Takeda

ferrer

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Виходить 4 рази на рік

ТОПАМАКС®

мікрогранули топірамату

ТОП довіри

МАКСимум життя*

- Діє на всі відомі механізми епілептогенезу[1,2]
- Передбачуванний профіль безпеки[2]
- Зручна лікарська форма (капсули) дає можливість застосування дітям і пацієнтам літнього віку[3]

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТОПАМАКС® (ТОРАМАХ®)

Склад: діюча речовина: topiramate; 1 капсула містить топірамату 25 мг або 50 мг;
Лікарська форма. Капсули.
Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X11.
Показання. Як монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів. Як додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів або первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів та лікування нападів, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.
Для профілактики нападів мігрені у дорослих, після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат не рекомендований для лікування гострих станів.
Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Профілактика мігрені у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують високоефективні методи контрацепції.
Спосіб застосування та дози. Див. повну інструкцію для медичного застосування.
Діти. Монотерапія епілепсії. Застосовувати дітям віком від 6 років. Додаткова терапія (парціальні напади з або без вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади чи напади, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто). Застосовувати дітям віком від 2 років. Мігрень. Топамакс® не рекомендується для лікування або профілактики мігрені у дітей через недостатність даних щодо безпеки та ефективності.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями з частотою появи > 5 % та більшою частотою, ніж у групі плацебо, у ході досліджень із застосуванням топірамату були: анорексія, зниження апетиту, брадифренія, депресія, порушення експресивного мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, спотворення смаку, гіпестезія, летаргія, порушення пам'яті, ністагм, парестезія, сонливість, тремор, диплопія, розмитість зору, діарея, нудота, втома, роздратованість та зменшення маси тіла. Стосовно повного профілю безпеки див. повну інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 2 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/4144/01/02 та № UA/4144/01/03 від 11.01.2016 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2016 року зі змінами від 08.12.2017 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson&Johnson

PHUA/TOP/1117/0001

И.А. Марценковский, д. мед. н., профессор, Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев

К вопросу о балансе эффективности и безопасности при выборе топирамата в качестве основного или дополнительного средства терапии эпилепсии

И.А. Марценковский

Топирамат (оригинальное название – Топамакс) – антиэпилептический препарат (АЭП) нестандартной химической структуры и широкого спектра действия, введенный в клиническую практику в середине 1990-х годов [1]. На сегодняшний день имеется убедительная доказательная база его эффективности в качестве монотерапии или дополнительной терапии взрослых и детей старше 2 лет с генерализованными тонико-клоническими припадками, парциальными припадками с или без вторичной генерализации, а также припадками при синдроме Леннокса-Гасто. Все соответствующие показания зарегистрированы в Украине. Кроме того, топирамат рекомендован как препарат для профилактики приступов мигрени у взрослых, что также отражено в официальной инструкции по применению.

По механизмам противосудорожного действия топирамат отличается от таких классических АЭП, как фенитоин и карбамазепин. Обладая свойствами блокатора нейрональных натриевых каналов и проявляя, подобно многим другим АЭП, мембраностабилизирующую активность, топирамат, кроме того, взаимодействует с рецепторами GABA-A (гамма-аминомасляной кислоты) и рецепторами глутамата каинат/AMPA (рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) [2]. Считается, что сложный рецепторный профиль определяет широкий спектр эффективности топирамата в отношении разного типа припадков, хотя клиническое значение некоторых механизмов действия еще не до конца раскрыто.

Топирамат характеризуется привлекательной с точки зрения безопасности фармакокинетикой: выводится большей частью в неизмененном виде, без образования фармакологически активных метаболитов; практически не влияет на активность печеночных ферментов в терапевтическом диапазоне доз. Отсюда минимальные взаимодействия с другими АЭП. Высокая пероральная биодоступность лекарственного средства определяет возможность его применения независимо от приемов пищи [2].

В педиатрической практике применение топирамата сопровождается дискуссией о взаимозаменяемости оригинального препарата Топамакс с генериками.

Небольшие различия между терапевтическими и токсичными дозами обусловливают необходимость очень осторожной титрации и тщательного мониторирования побочных эффектов АЭП. Как показывает мировая практика, отраженная в постмаркетинговых проспективных реестрах и результатах обсервационных исследований, данных о биоэквивалентности недостаточно, чтобы отождествлять генерики с оригинальным АЭП, с которым проводились все регистрационные контролируемые исследования [3, 4]. Необоснованным также является перенос данных, полученных в ходе исследований с участием взрослых пациентов, на детей. Для безопасного и эффективного применения АЭП у детей разного возраста необходимо учитывать высокую вариабельность индивидуальных показателей фармакокинетики и фармакодинамики, проводить медленную титрацию дозы лекарственного средства до достижения минимальной эффективной с приемлемым уровнем побочных эффектов. Дозы, рекомендованные для одного препарата, не следует автоматически переносить на его генерик в случае замены.

Обеспокоенность также вызывает доступность на рынке сразу нескольких генериков, что создает «соблазн» использовать тот препарат, который в настоящий момент доступнее по цене. Так пациент может менять препарат многократно в течение года. Переключение с одного аналога лекарственного средства на другой происходит в лучшем случае путем консультации с лечащим врачом, без повторной титрации дозы, без учета периода времени, необходимого для восстановления стабильной терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови. В эти периоды нестабильности пациент находится в зоне риска возврата или учащения припадков. На сегодняшний день нет научной базы, которая обосновывала бы безопасность перехода с одного генерика АЭП на другой без ущерба для эффективности [5].

Генерики топирамата получили распространение в европейских странах с 2009 года, а на североамериканском континенте – с 2006-го. За прошедшее время накопилось достаточно данных, чтобы констатировать, что оригинальная и генерическая молекулы топирамата различаются по клинической эффективности и безопасности. Более того, переведение с оригинального на генерические топираматы повышает частоту побочных эффектов и госпитализаций, а преследуемая экономическая выгода может неожиданно обернуться ущербом.

В когортном исследовании в области Квебек (Канада) с использованием базы данных медицинского страхования за период 2006-2007 годов [5] изучали клинические и экономические последствия замещения оригинального топирамата генерическим. В общей сложности были проанализированы данные 948 пациентов, 1105 пациенто-лет терапии брендовым топираматом, 233 пациенто-года после перехода на первый генерик и 92 пациенто-года терапии несколькими последовательно применяемыми генериками. 23% пациентов, которых переводили на генерический топирамат, принимали в результате как минимум два генерика. По сравнению с опытом терапии оригинальным топираматом, применение генериков ассоциировалось с более частым использованием других рецептурных препаратов (отношение частоты случаев, ОЧС 1,27; 95% доверительный интервал, ДИ 1,24-1,31), учащением госпитализаций (0,48 против 0,83 визита за 1 пациенто-год; ОЧС 1,65; 95% ДИ 1,28-2,13), а также увеличением времени, проведенного пациентами в стационаре (2,6 против 3,9 дня за пациенто-год; ОЧС 1,43; 95% ДИ 1,27-1,60). Риск травм головы или переломов после перехода на второй генерик по сравнению с периодом лечения оригинальным препаратом возрастал почти в 3 раза (относительный риск 2,84; 95% ДИ 1,24-6,48). Общие ежегодные затраты на лечение одного пациента увеличились в среднем на 1716 канадских долларов (отношение расходов 1,21; p=0,042).

В еще одном исследовании [6] канадский опыт применения генериков топирамата методами математического моделирования экстраполировали на европейские страны (в которых на тот момент ожидалось появление генериков) с учетом различий в системах здравоохранения. Применение генериков в Канаде у 1164 пациентов за 2,6 года наблюдения ассоциировалось с достоверным повышением частоты назначений других препаратов (других АЭП +0,65 на 1 пациенто-год; не АЭП +12,28 на 1 пациенто-год; p<0,001), учащением госпитализаций и увеличением их длительности. Без учета стоимости топирамата расходы на лечение одного пациента увеличились в среднем на 1060 долларов (p=0,005).

Согласно результатам моделирования применения генериков топирамата в четырех европейских странах (Франции, Германии, Италии и Великобритании) исследователи спрогнозировали подобный рост расходов на лечение пациентов с эпилепсией. За исключением стоимости самого топирамата, различия расходов на одного пациента составили 706-815 евро за год с учетом поправок на специфику систем здравоохранения (все сравнения достоверны; p<0,001). Общий прогнозируемый прирост расходов – от 3,5 до 24,4% через год после внедрения генериков.

АЭП широкого спектра действия, к которым относится топирамат, имеют множественные механизмы действия, которые объясняют высокую эффективность при припадках различных типов, но в то же время могут обусловливать нежелательные изменения эмоций и поведения. При неправильной титрации ожидаемого противоэпилептического эффекта топирамата можно не достичь из-за появления неприемлемых побочных эффектов. Самыми распространенными среди таких побочных эффектов являются замедление психомоторных реакций, утомляемость, нарушения вербальной памяти, речи, внимания, расстройства поведения и настроения. Эти когнитивные и эмоциональные нарушения, как правило, зависят от дозы и являются полностью обратимыми [7]. Прием топирамата может сопровождаться нарушением аппетита и снижением массы тела. Потеря веса обычно появляется в первые 3 мес приема и достигает своего пика через 1-1,5 года [8]. Последний эффект многими пациентами рассматривается как положительный. Стоит напомнить, что в некоторых странах комбинация фентермина с топираматом уже получила регистрацию как средство для лечения ожирения.

Одним из возможных, но часто недооцениваемых побочных эффектов топирамата является депрессивное расстройство. Частота депрессивных симптомов демонстрирует четкую зависимость от дозы; их испытывает каждый пятый пациент в результате слишком быстрой титрации. Marco Mula и соавт. [9] изучали, как темп титрации топирамата влияет на частоту появления депрессии с учетом других известных факторов риска – перенесенных в прошлом эпизодов депрессивного расстройства, фебрильных судорог и склероза гиппокампа.

В исследование включили 423 пациента (51,8% женщин; средний возраст – 35,5±11,8 года) с длительностью эпилепсии в среднем 22,2±11,5 года. У 44 пациентов (10,4%) за время терапии топираматом были зафиксированы периоды времени, когда выполнялись диагностические критерии депрессивного эпизода (большого депрессивного расстройства). На момент начала приема топирамата 27% пациентов получали монотерапию, 48,7% принимали два АЭП, 24,3% – три и более АЭП. В большинстве случаев (70%) топирамат добавляли к предыдущей терапии, а у 30% пациентов замещали им предыдущую схему лечения, преимущественно при недостаточной эффективности политерапии. Стандартный режим титрации дозы топирамата предполагал стартовую дозу 25 мг/сут с повышением на 25 мг каждые 1-2 нед. Такое медленное наращивание дозы применяли у 73,8% пациентов. У остальных пациентов стартовая доза составляла 50 мг с шагом титрации также 50 мг. Быстрая титрация привела к пятикратному увеличению риска развития депрессии у пациентов без учета дополнительных факторов риска. При наличии в анамнезе фебрильных судорог риск развития депрессии увеличивался в 12,7 раза; при наличии перенесенных эпизодов депрессии в прошлом – в 23,3 раза, у пациентов с гиппокампальным склерозом – в 7,6 раза.

Таким образом, ускоренная титрация дозы топирамата при лечении эпилепсии приводит к достоверному повышению вероятности развития депрессивного расстройства. При наличии в анамнезе перенесенных депрессивных эпизодов или фебрильных судорог противопоказано начинать лечение топираматом с 50 мг/сут и увеличивать дозу на 50 мг.

Вместе с тем, по данным многоцентровых исследований, при рекомендованном темпе титрации побочные эффекты топирамата в значительной степени сглаживаются и не приводят к преждевременному отказу от лечения [10, 11]. Начиная терапию с 25 мг/сут и повышая дозу на 25 мг за неделю, можно достигать средней терапевтической дозы 300 мг, сохраняя приемлемый уровень побочных эффектов. Самыми частыми побочными эффектами при терапии топираматом были головокружение (10%), сонливость (3,3%), анорексия (2,3%) и потеря 1-2 кг массы тела (2,3%), но они не приводили к отмене препарата [11].

При применении топирамата в педиатрической практике следует придерживаться рекомендованного режима дозирования с пересчетом на массу тела. Также рекомендуется применять формы выпуска препарата, которые позволяют как можно точнее подобрать необходимую минимальную клинически эффективную дозу.

Литература

1. Lyseng-Williamson K.A., Yang L.P. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. Drugs, 2007; 67 (15): 2231-56.
2. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia, 2000; 41 (Suppl. 1): S3-S9.
3. Besag F.M. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? Drug Safety, 2000; 23: 173-182.
4. Borgherini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin. Ther. 2003; 25: 1578-1592.
5. Duh M.S., et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology, 2009; 72: 2122-2129.
6. Paradisa P.E., Latremouille-Viau D., et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. Current medical research and opinion, 2009; 25 (7): 1793-1805.
7. Coppola G., Verrotti A., Resicato G., et al. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. Epilepsy Behav. 2008; 12 (2): 253-256.
8. Verrotti A., Scaparrotta A., Agostinelli S., Di Pillo S., Chiarelli F., Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. Epilepsy Res. 2011 Aug; 95 (3): 189-199.
9. Mula M., Hesdorffer D.C., Trimble M., Sander J.W. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. Epilepsia, 2009; 50 (5): 1072-1076.
10. Kaneko S., Inoue Y., Sasagawa M., Kato M. Titration comparative study of TOPINA Tablets in patients with localization related epilepsy: double-blind comparative study by rapid and slow titration methods. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2012; Apr. 32 (2): 73-83.
11. Korean Topiramate Study Group. Low dose and slow titration of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsies: a multicentre open clinical trial. Seizure, 2002; 11: 255-260.

PHUA/TOP/1217/0002a

Вітаємо з Новим роком,
З усіма різдвяними святами!
Нехай життя із кожним кроком
Наш дім наповнює скарбами!

Хай сонце радо вас вітає,
Кує зозуля літ багато,
Здоров'я з пишним короваєм
Приходить в будні та на свято!

Хай ширшим стане друзів коло:
Протягне руку всякий стрічний,
І буде кожен день казковим,
Як ніч різдвяна й новорічна!

Бажаємо міцного здоров'я, здійснення професійних планів, творчого натхнення, здійснення всіх мрій та задумів.

Нехай свята принесуть вам добробут, родинний затишок, нових друзів і партнерів, пошану та любов від рідних і близьких, яскравих та щасливих подій, усього найкращого!

Колектив редакції «Медичної газети «Здоров'я України»

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

К вопросу о балансе эффективности и безопасности при выборе топирамата в качестве основного или дополнительного средства терапии эпилепсии

И.А. Марценковский 3

Сучасні досягнення та перспективи в лікуванні інсульту

М.Є. Поліщук, Т.С. Міщенко, Ю.В. Фломін та ін. 8

Академия инсульта: новые ступени в усовершенствовании ведения трудных пациентов

Л.А. Дзяк, Н.В. Бездетко 10-11

Окрелізумаб проти плацебо при первинно-прогресуючому розсіяному склерозі

К. Монблан, С.Л. Хаузер, Л. Каппос 13-14

Окрелізумаб проти інтерферону-β1а при рецидивуючому розсіяному склерозі

С.Л. Хаузер, А. Бар-Ор, Г. Комі 14-15

Захворювання екстрапірамідної системи: нові сходинки в діагностиці та лікуванні 16-17

Когнітивні розлади у структурі неврологічних і психічних захворювань

М.М. Орос 18

Фармакокінетичний профіль циклобензаприну подовженого вивільнення

M. Darwish, E.T. Hellriegel 21

Перший український регіональний конгресс Controversies in Neurology («Дебати в неврології»)

А.Є. Дубенко, Т.І. Негрич, О.Д. Шульга та ін. 22-23

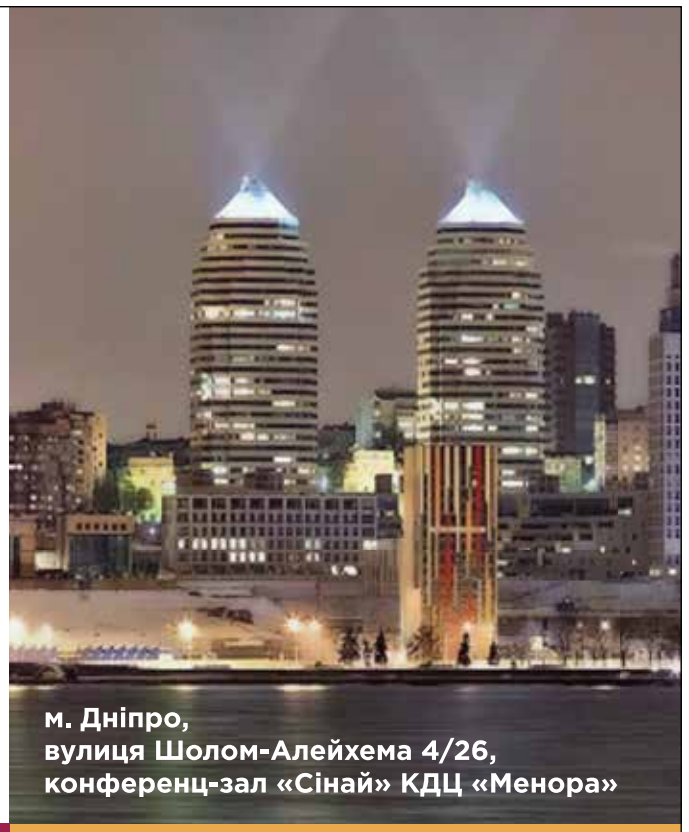
Дайджест 24, 33, 35

Тривога та післятравматичний стресовий розлад у пацієнтів, які перенесли інсульт

О.О. Хаустова 25

В поисках оптимального сочетания эффективности и безопасности

Т.А. Литовченко, А.Г. Кириченко, А.В. Зайченко и др. 26-27



17–19 ТРАВНЯ 2018

XXII Науково-практична конференція УПЕЛ з міжнародною участю

«ЕПІЛЕПСІЯ – ВІКНО ДЛЯ ПІЗНАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ЩО НОВОГО»

РЕЄСТРАЦІЯ
на сайті
http://ulae.org.ua

Четвертий Європейський освітній курс

ВІКОВІ АСПЕКТИ ЕПІЛЕПСІЇ

Можливість часткового відшкодування вартості участі (степендії від ILAE-CEA та УПЕЛ) відкрита до **20 квітня 2018 р.**

Цей курс за підтримки та ухвалення Комісії з європейських справ Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE-CEA) організовано Українським підрозділом ILAE (Українською протиепілептичною лігою, ULAE) спільно з Благодійним фондом підтримки інновацій в медицині "RIMON"

http://ulae.org.ua

Cefavora

Цефавора

Зберігає активність мозку

Оригінальна комбінація 3 активних інгредієнтів рослинного походження Гінкго білоба (Ginkgo biloba), Омели білої (Viscum Album L.) і Глоду (Crataegus laevigata and monogyna). Ретельно підібрана комбінація активних речовин, які доповнюють один одного, робить благотворний вплив на головний мозок, серце і систему кровообігу.

- **Висока ефективність (95,5%) в усуненні симптомів порушення мозкового та периферичного кровообігу ***
- **98% пацієнтів відзначають переносимість препарату як дуже добра чи добра ***

** Enclosure to DBI - Der Bayerische Internist 4/08, August/September 2008: „For the support of blood flow - Cefavora®. Results of a multicentre drug monitoring". Jurgen Hartmann Verlag GmbH, D-91093 Hebdorf-Klebheim.*

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

Склад: 100 г (=98 мл) препарату містять Ginkgo biloba Ø 1,3 г, Viscum album Ø 2,7 г, Crataegus Ø 7,5 г. Фармакотерапевтична група. Комплексний гомеопатичний препарат. Показання для застосування. Порушення артеріального тиску та системи кровообігу, що супроводжуються головним болем. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Через вміст алкоголю (20 %) препарат Цефавора не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на алкоголізм. Дитячий вік до 6 років. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують внутрішньо. Завдяки приємному смаку препарат Цефавора можна приймати у нерозведеному вигляді. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 20 - 30 крапель 3 - 4 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років – по 10 - 15 крапель 3 - 4 рази на добу. Побічні ефекти. Можливі розлади травлення, головний біль, алергічні реакції.

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

Р.п.: №UA/10843/01/01

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Капсаицин при постгерпетической невралгии:

потенциал средства первой линии 34-35

Фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства

С.Г. Бурчинский 37-38

Оперативно про головне 40

На допомогу клініцисту 41

Нейрональные мембраны и их фармакологическая

регуляция в стратегии нейропротекции

С.Г. Бурчинский 42-43

Мультимодальний підхід у лікуванні віддалених

наслідків мінно-вибухової закритої черепно-мозкової травми

та посттравматичного стресового розладу в учасників АТО

М.М. Матяш 30-31

Шаг за шагом к европейским стандартам

диагностики и лечения эпилепсии

А.Е. Дубенко 28-29

ПСИХІАТРІЯ

Когнітивна дисфункція у структурі ендогенних психозів

та афективних розладів: переосмислена проблема

сучасної психіатрії

Н.О. Марута 12

Формирование современной системы

психосоциальной реабилитации: опыт Литвы

И.Я. Пинчук 19

ПСИХОТЕРАПІЯ

Школа психотерапевта: управление сознанием

Д.В. Русланов 44-45

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Периферична міопатія як терапевтична «мішень»

при хронічній серцевій недостатності

Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенюк 39-40

Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта:

история развития и первый опыт 48-50

Міністерство охорони здоров'я України та ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» запрошують узяти участь у роботі **Сьомої щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології»**, що відбудеться **13-15 березня 2018 р. у с. Паляниця, Буковель** (м. Яремче, Івано-Франківська область), відповідно до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій на 2018 р.». Запрошуємо взяти участь у конференції фахівців-неврологів, нейрохірургів, психіатрів та всіх охочих.

У рамках конференції будуть розглянуті такі питання:
- Аутоімунні захворювання та нейроінфекції.
- Біль у неврології.
- Судинні та дегенеративні захворювання нервової системи.
- Захворювання периферичної нервової системи; диференційна діагностика та лікувальна тактика.
- Інтенсивна терапія в неврології.
- Головний біль.
- Пароксизмальні стани та епілепсія. Діагностика та лікування.
- Хвороба Паркінсона.

Під час конференції відбудуться виступи провідних українських і закордонних експертів з питань неврології та нейрохірургії, практичні майстер-класи, клінічні розбори та контраверсії.

Науково-практична конференція відбудеться в конференц-залі готельного комплексу Radisson Blue Resort, Bukovel
(с. Паляниця, м. Яремче, Івано-Франківська область, Україна).

Довідки з питань наукової програми конференції, вимог до матеріалів для публікацій, електронної реєстрації, розміщення в готелях, організації подорожі можна одержати на сайті **http://armed.org.ua/bukovel2018** або за телефонами:
з питань наукової програми, вимог до матеріалів для публікації:
(067) 676-71-17 – к. м. н., доцент Дорошенко Олександр Олександрович;
з питань реєстрації, розміщення в готелях, організації подорожі:
(097) 367-98-76 – директор ГО «АРМЕД» Громадська Марія Євгенівна.

З повагою, ОРГКОМІТЕТ

Сучасні досягнення та перспективи в лікуванні інсульту

9-10 листопада в м. Києві за ініціативою керівництва Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація боротьби з інсультом» (ВГО «УАБІ») традиційно відбувся вже VII науково-освітній форум «Академія інсульту», присвячений питанням надання якісної медичної допомоги пацієнтам із гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК). Під час форуму з доповідями виступили відомі вітчизняні нейрохірурги, неврологи, ендокринологи, а також зарубіжні спеціалісти в галузі неврології.

Член-кореспондент НАМН України, президент ВГО «УАБІ», завідувач кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Микола Єфремович Поліщук, відкриваючи конференцію, розповів про діяльність УАБІ та її роль у формуванні ефективної й висококваліфікованої вітчизняної інсультної служби.

Основними завданнями УАБІ є організація та оптимізація надання пацієнтам із ГПМК медичної допомоги, що ґрунтується на засадах доказової медицини. У 2015 році Україна приєдналася до європейських проектів ESO-EAST (European Stroke Organisation – Європейська організація боротьби з інсультом; Enhancing and Accelerating Stroke Treatment – Оптимізація та прискорення лікування інсульту), зокрема до ініціативи Angels. В Україні для забезпечення роботи цього міжнародного проекту створено спільний комітет фахівців-експертів. Національним координатором ініціативи Angels в Україні є завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Московко. Маючи з європейськими колегами спільні цілі та завдання, УАБІ підтримує всі напрями співпраці з метою впровадження в нашій державі європейських принципів надання медичної допомоги пацієнтам з інсультом.

Незважаючи на досить складну економічну ситуацію та труднощі в реформуванні галузі охорони здоров'я, ми вже сьогодні маємо приклади, зокрема у Вінницькій області, щодо побудови досить дієвої інсультної служби. «Ми маємо зізнатися самі собі, що немає більшої проблеми, ніж небажання змінюватися персонально. Діяти треба вже зараз! Тому єднаймо зусилля в боротьбі з інсультом!» – закликав професор М.Є. Поліщук.

Керівник відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тамара Сергіївна Міщенко охарактеризувала епідеміологічну ситуацію з ГПМК у світі та в Україні, а також підкреслила важливість участі нашої країни в міжнародних проектах. Іще у 2006 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) зазначала, що «інсульт – це глобальна епідемія, що створює загрозу здоров'ю та якості життя». У загальній структурі причин смертності у світі 10% займають інсульти (G. Amanda et al., 2014). Так, за даними ВООЗ, ГПМК посідають друге місце після ішемічної хвороби серця серед основних 10 причин смерті в країнах із високим рівнем життя.

За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у 2016 році захворюваність на інсульт становила 279,6 на 100 тис. населення. При цьому в південно-східному регіоні нашої держави цей показник є вищим (407,9 на 100 тис.) порівняно з північно-західним регіоном (213,6 на 100 тис.). Співвідношення поширеності геморагічного та ішемічного інсульту становить 1:5. Треба зауважити, що 33% хворих із різними типами ГПМК – це люди працездатного віку.

Доповідач наголосила на актуальності ятрогенних інсультів, розвиток яких пов'язаний із безконтрольним застосуванням лікарських засобів (антикоагулянтів, гормонів тощо) та хірургічними втручаннями. Серед етіологічних факторів геморагічного інсульту слід виділити аневризми церебральних артерій, вроджені судинні мальформації, системні судинні процеси інфекційно-алергічної природи (васкуліт, геморагічний діатез) тощо. До основних факторів, які сприяють збільшенню ризику розвитку ішемічного інсульту, належать артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння тощо.

Однією з найголовніших проблем при виникненні інсульту є інвалідизація таких хворих. Майже в половини пацієнтів виникають стійкі когнітивні порушення, тривожно-депресивні розлади, залишаються симптоми геміпарезу, що зумовлює необхідність сторонньої допомоги. Часто інвалідизація пов'язана з пізньою госпіталізацією пацієнтів з інсультом, тривалою знерухомленістю, неправильним вибором лікувальної тактики й пізнім початком реабілітаційних заходів.

Зважаючи на наявні проблеми в організації ефективної вітчизняної інсультної служби та складну епідеміологічну ситуацію щодо ГПМК, Україна стала учасником міжнародного проекту ESO-EAST. Його основною метою є оптимізація надання медичної допомоги пацієнтам з інсультами шляхом залучення до процесу мультидисциплінарної бригади (неврологів, рентгенологів, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, логопедів). Також цей проект передбачає проведення тренінгів не тільки для лікарів, а й для медичних сестер, які працюють із такими хворими.

Голова проекту ESO-EAST, професор Роберт Мікулік (Університетська клініка св. Анни, Чехія) розповів про перші результати та наступні кроки щодо реалізації проекту ESO-EAST у Східній Європі.

Неабияке значення для виконання завдань проекту має міжнародний реєстр RES-Q (Registry of Stroke Care Quality – Реєстр якості медичної допомоги при інсульті). Реєстр був створений для оцінювання поточного стану інсультних служб у різних країнах, порівняння їх між собою та подальшого вдосконалення. Доповідач наголосив, що реєстр RES-Q як частина ініціативи Angels сприяє оптимізації лікувальних заходів для пацієнтів із ГПМК і стимулює до модифікації системи надання медичної допомоги таким хворим у кожній країні та кожному спеціалізованому центрі зокрема. «Незважаючи на наявні сучасні інсультні центри в Чехії, якість надання медичної допомоги в них пацієнтам із ГПМК істотно відрізняється. На жаль, акредитація не завжди є гарантом якості. Імплементація міжнародних програм в охорону здоров'я як Чехії, так і інших країн сприятиме стандартизації якості надання медичної допомоги», – підкреслив доповідач, завершуючи виступ.

Завідувач інсультного центру Універсальної клініки «Оберіг», кандидат медичних наук Юрій Володимирович Фломін виступив із доповіддю «Проект ESO-EAST і реєстр RES-Q: подальший розвиток в Україні». До проекту ESO-EAST включено 24 країни, загальна кількість населення яких становить 380 млн осіб. Він був започаткований у 2015 році й триватиме до 2019 року. Завдяки цьому проекту та реєстру RES-Q Україна вперше дістала реальну можливість проаналізувати якість надання медичної допомоги пацієнтам із ГПМК у гострому періоді, порівнюючи між собою окремі регіони та окремі лікарні. До цього проекту долучилися 107 українських лікарень, 74 з яких внесли дані до реєстру. Найактивніше беруть участь у проекті Вінницька лікарня швидкої медичної допомоги (ШМД), Вінницька психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка, Чернівецька лікарня ШМД.

Цікаво, що в Україні ситуація з рівнем кваліфікованої медичної допомоги при інсультах досить неоднорідна. Наприклад, середня частота реканалізаційних втручань (внутрішньовенний тромболізис, тромбектомія) становить 4,2%, але цей показник у різних регіонах коливається від 0 до 28%. Передову позицію займає Вінницька психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка. В цілому частота втручань в Україні значно менша порівняно з такою в інших європейських країнах (Естонія – 28%, Чехія – 26%, Угорщина – 22%, Польща – 21%).

Важливою складовою проекту ESO-EAST в Україні є організація науково-освітніх програм для медичних сестер інсультних відділень. Восени 2016 року керівниками УАБІ була проведена школа медсестер у м. Кам'янець-Подільський та в лютому 2017 року – семінар у м. Тернопіль. В останньому заході, крім 150 медичних сестер, брали участь також фізичні терапевти й логопеди.

Окремий науковий симпозіум був присвячений питанням імплементації ініціативи Angels в Україні.

Завідувач кафедри нервових хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Московко підкреслив, що ініціатива Angels – це можливість отримати та перейняти європейський досвід найбільш ефективного лікування інсульту з мінімальним ступенем інвалідизації таких хворих. Ця ініціатива передбачає, що зміни в лікуванні інсульту здійснюватимуться за відпрацьованою й надійною стратегією.

Докладніше про основні завдання ініціативи Angels розповіли її консультанти в Україні **Лев Приступюк** та **Юлія Вадзюк**.

Ініціатива Angels розпочала свою роботу 3 роки тому під егідою ESO в Європі, а на території нашої країни – торік. Її головною метою є покращення надання медичної допомоги пацієнтам з інсультом у гострому періоді на догоспітальному й госпітальному етапах. Нещодавно Національний інститут здоров'я США затвердив, що рекомендований час від дверей лікарні до початку лікування ГПМК у гострому періоді має становити ≤60 хв. Саме тому лікування інсульту має проводитися за чітко встановленим алгоритмом, який передбачає такі кроки: 1) забезпечення відповідної інформації на всіх етапах надання медичної допомоги за рахунок злагодженої роботи ШМД та інсультного центру; 2) уникнення зайвих кроків, тобто ШМД доставляє пацієнта з підозрою на ГПМК одразу у відділення рентгендіагностики для негайного проведення комп'ютерної томографії, де пацієнта вже чекає інформована інсультна команда; 3) підвищення швидкості початку ефективного лікування, тобто якнайшвидше вирішення питання щодо внутрішньовенного тромболізису; 4) контроль якості медичної допомоги в інсультних центрах шляхом використання уніфікованих реєстрів.

До ініціативи Angels може долучитися кожна українська лікарня після реєстрації на сайті angels-initiative.com. Важлива умова – лікувальна установа повинна відповідати таким критеріям: 1) мати відділення ШМД, клінічну лабораторію та комп'ютерний томограф; 2) мати можливість проведення фармакологічної чи інвазивної реканалізаційної терапії; 3) необхідний фахівець або особа, що сприятиме реалізації ініціативи в конкретній лікарні. Сьогодні до проекту вже залучено 56 лікарень. За активної підтримки профільних асоціацій проведено 7 мультидисциплінарних спеціалізованих семінарів та 7 національних наукових форумів, де відбувся обмін практичним досвідом і були вдосконалені теоретичні знання. «Всі ми маємо одну спільну мету – врятувати життя пацієнта й дати йому шанс на повноцінне здорове майбутнє», – резюмували доповідачі.

Про впровадження в клінічну практику досвіду, отриманого у відомому чеському інсультному центрі на тренінгу з використанням симуляційних технологій, коротко розповіли завідувач центру невідкладної неврології Чернівецької обласної лікарні ШМД, кандидат медичних наук Анна Василівна Вакарчук і завідувач нейрохірургічним відділенням Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, кандидат медичних наук Михайло Дмитрович Тончев. Вони зазначили, що такі тренінги вкотре переконують: відома фраза «time is brain» – не просто абстракція, а наше реальне життя. Після проходження тренінгу ці спеціалісти у своїх клініках виключили з «маршруту пацієнта» перелік певних обстежень (електрокардіограми, фіброгастроскопії) та очікування результатів загальноклінічних обстежень, щоб досягти рекомендованого часу «терапевтичного вікна» для проведення тромболізису.

У рамках конференції відбулося багато й інших не менш цікавих симпозіумів: клуб фахівців тромболізису, міждисциплінарний симпозіум пам'яті професора А.І. Тріщинського, школа профілактики інсульту («Мозок та цукровий діабет»), школа нутриціології в неврології тощо. Вони були присвячені різноманітним питанням сучасної діагностики, лікування та профілактики цереброваскулярних захворювань з урахуванням європейських стандартів і науково-освітніх програм.

Підготувала ***Людмила Онищук***

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, 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., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Наталя Очеретяна**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція ..... **+38 (044) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+38 (044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження **+38 (044) 364-40-28**

Газета віддрукована в ТОВ «Юнівест-Принт»,
м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку 27.12.2017 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво КВ № 14866-3837Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37633

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Юридично підтверджений наклад.

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрпошти»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»
86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

У середньому понад 8000 відвідувань на день

Академия инсульта: новые ступени в усовершенствовании ведения трудных пациентов

По материалам VII научно-образовательного симпозиума «Академия инсульта» (9-10 ноября, г. Киев)

Вопросы диагностики и лечения острых нарушений церебрального кровообращения обсуждались в ходе многих докладов, прозвучавших на заседаниях симпозиума «Академия инсульта». Пациенты с интрацеребральными геморрагиями (ИЦГ) относятся к категории тяжелых неврологических больных: их прогноз наиболее неблагоприятен, а период восстановления труден и часто малоуспешен.

О современном состоянии проблемы спонтанных ИЦГ, а также о способах оптимизации восстановительного медикаментозного лечения при данных осложнениях рассказала в ходе одной из научных сессий симпозиума **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк.**

По данным зарубежной литературы, спонтанные ИЦГ развиваются у 1 млн человек; при этом в четырех из пяти случаев ИЦГ возникают у пациентов, проживающих в странах с низким и умеренным доходом населения, где возможности эффективной помощи больным с инсультами ограничены (A. Quereshi et al., 2010; L. Zhang et al., 2013; J.M. Ferro, 2013). Источником спонтанных ИЦГ является разрыв мелких артерий или артериол головного мозга.

Изучение факторов риска ИЦГ продолжается; неоспоримым является влияние артериальной гипертензии, курения, алкоголя, антитромботической терапии; недавно перечень пополнился таким фактором, как повышение уровня липопротеинов низкой плотности, а к числу немодифицируемых факторов стали относить и хроническое заболевание почек. К факторам, требующим уточнения, относятся множественные роды, плохие условия труда, длительная продолжительность сна. Уровень смертности у пациентов с ИЦГ достаточно высок, и 50% летальных исходов приходится на первые 48 ч после события.

Сегодня одной из важных задач неврологии, как и любой другой отрасли медицины, является поиск маркеров, которые позволяли бы прогнозировать исход заболеваний. У пациентов со спонтанными ИЦГ наиболее сильным предиктором неблагоприятного клинического исхода и смертности является увеличение гематомы. Следует отметить, что увеличение гематомы происходит в первые 3 ч после события у 30% пациентов (P.G. Ferrero et al., 2017). Некоторые авторы сообщают об увеличении гематомы в этот период у 73% больных. Современные визуализирующие методики позволяют прогнозировать увеличение гематомы, и независимым предиктором этого является ангиографический признак – синдром пятна (spot sign) – моно- или мультифокальный очаг накопления контраста в зоне гематомы. Еще одним структурным маркером исходов при спонтанных ИЦГ является распространение крови в субарахноидальном пространстве, которое ассоциируется с увеличением объема гематомы и служит предиктором смерти и грубой инвалидизации (G. Chen et al., 2016).

В связи с этим особую важность приобретает оценка факторов, способствующих увеличению гематомы, и прежде всего тех, которые врач-невролог может оценить на самом раннем этапе обследования пациента, поступившего в стационар. К таким факторам, в частности, относится высокий уровень С-реактивного белка (M.D. Napoli, 2016). Кроме того, худшие краткосрочные исходы можно ожидать у пациентов с гипертермией, увеличением уровня лейкоцитов в крови, интерлейкина-6 и фибриногена.

Помимо воспалительных маркеров, изучаются и биохимические маркеры исходов ИЦГ. В недавнем исследовании показано, что повышение уровня плазменного β-амилоида (Ав40) у пациентов с ИЦГ в первые 24 ч от начала заболевания связано с плохим функциональным прогнозом. Независимым предиктором внутрибольничной смертности у пациентов с ИЦГ является гипонатриемия (J.B. Kuramatsu et al., 2014; Carcel et al., 2016). Высказывается мнение, что гипонатриемия может отражать существовавшую ранее коморбидную патологию, что и обусловливает худшие исходы. Во всяком случае, коррекция гипонатриемии в исследованиях не приводила к снижению уровня смертности у пациентов с ИЦГ, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения проблемы.

Большую прогностическую роль в формировании исходов ИЦГ играют структурно-функциональные характеристики перифокальной зоны. Следует отметить, что экспериментальные и клинические исследования последних лет способствовали изменению концептуальной парадигмы о функциональном состоянии перифокальной зоны после ИЦГ с ишемической на метаболическую. Действительно, ряд показателей – степень снижения мозгового кровотока, общее усвоение кислорода тканью мозга, фракция экстракции кислорода – свидетельствуют о состоянии метаболического стресса, обусловленного митохондриальной дисфункцией в сочетании с другими механизмами. Таким образом, эффективное влияние на механизмы метаболического стресса поможет предотвратить возникновение в перифокальной зоне ишемических изменений. Для качественной и количественной оценки процессов, происходящих в данной зоне, в настоящее время успешно используют метод магнитно-резонансной томографии (наиболее чувствительный режим визуализации – T2d-f). Результаты исследований, в которых оценивали динамику изменений объемов перифокальной зоны, свидетельствуют о том, что риск вторичного повреждения головного мозга остается высоким на протяжении 14 дней после события – в этот период все еще наблюдается отек, который возникает сразу после развития ИЦГ и достигает максимума через несколько дней.

Необходимо помнить, что наряду с процессами, негативно влияющими на состояние мозга после ИЦГ, происходят также процессы репарации и регенерации, запускающиеся в перифокальной зоне сразу после кровоизлияния. Важную роль играют также ангиогенез и появление новых связей вне зоны поражения. Стереотипная восстановительная программа направлена на уменьшение объема локального отека, ограничение зоны кровоизлияния, а также на инициацию нейропластических изменений, лежащих в основе восстановительных процессов.

Лектор отметила, что внедрение в практику современных рекомендаций по ургентной диагностике и оценке рисков при ИЦГ с быстрой визуализацией, организация эффективного ухода за пациентами, использование современных методов консервативного и хирургического лечения в специализированных отделениях интенсивной терапии и реабилитации способствуют улучшению результатов лечения и исходов ИЦГ в последние годы.

Современная интенсивная терапия ИЦГ включает следующие направления:

– предотвращение увеличения объема гематомы;

– профилактика и лечение вторичных повреждений тканей головного мозга;

– активация процессов репарации и регенерации, лежащих в основе восстановительных процессов.

Рассматривая каждое из вышеуказанных направлений интенсивного лечения ИЦГ, профессор Л.А. Дзяк осветила современные подходы к гемостатической терапии, рекомендации по отмене и нейтрализации действия антикоагулянтов, а также обосновала целесообразность применения препарата Цераксон® (цитиколин) в восстановительной терапии.

Интенсивная терапия ИЦГ проводится тяжелым пациентам, и поэтому должна включать лекарственные средства, обладающие убедительной доказательной базой эффективности, применение которых является патогенетически оправданным. Цераксон® относится именно к таким препаратам, и сегодня его успешно применяют в неврологии как при острых, так и при хронических состояниях, требующих активации репаративных процессов в головном мозге.

Цитиколин – препарат мультимодального действия, оказывающий нейропротективный, нейропластический и нейротрофический эффекты. Цитиколин воздействует на ключевые звенья процессов гибели нервных клеток и обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя нейро- и ангиогенез (Rockenstein et al., 2006; R. Wronsky et al., 2014). Цитиколин способствует коррекции метаболических нарушений в нейронах, астроглии; стабилизирует процессы в клеточных мембранах. В клинических исследованиях доказано, что у пациентов с ИЦГ вышеперечисленные эффекты цитиколина при его применении на ранних стадиях развития события реализуются в достоверное уменьшение уровня смертности и инвалидизации. Это подтверждено и в метаанализе, включившем результаты 10 исследований с участием таких больных (J.J. Secades, 2012).

Патогенетически обоснованной является комплексная восстановительная терапия. Лектор подчеркнула, что положительные эффекты комплексной терапии с включением Цераксона подтверждены клинической практикой: этот препарат зарекомендовал себя как эффективное средство с благоприятным профилем безопасности и широко применяется в неврологической практике.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета МЗ Украины (г. Харьков) Наталья Владимировна Бездетко подняла еще один важный вопрос в области лечения неврологических пациентов – взаимозаменяемость лекарственных средств.

Реалии жизни таковы, что при лечении тяжелых пациентов, особенно если речь идет о долгосрочном приеме препаратов, актуальным становится вопрос о стоимости лечения и возможных путях снижения затрат на терапию. Использование генериков позволяет сделать современное лечение доступным для большого количества пациентов, однако существуют клинические ситуации, когда качество препарата во многом определяет исход заболевания, поэтому выбор врача должен быть осознанным. Для этого необходимо четко понимать, какие отличия существуют между генерическими и оригинальными препаратами и как они могут влиять на результаты лечения.

Впервые синтезированные – **оригинальные** – препараты перед выходом на фармацевтический рынок проходят полный цикл исследований (экспериментальных и клинических) и регистрируются на основе полного регистрационного досье. Длительность полного цикла изучения оригинального препарата может составлять до 15 лет: за это время он проходит многочисленные доклинические исследования на животных и три фазы клинических исследований. Полученные данные составляют основу информации, касающейся эффективности и безопасности оригинального лекарственного средства. Производство оригинального препарата осуществляется исключительно по стандартам GMP (Надлежащая производственная практика), что гарантирует его качество. После регистрации изучение оригинальных препаратов не прекращается: наступает IV фаза клинического исследования, в ходе которой проводится сбор дополнительной информации по безопасности на большой популяции пациентов в течение длительного времени, изучаются особенности взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами.

Генерическим препаратом называют непатентованную копию оригинального лекарственного средства, воспроизведенную другой фармацевтической компанией. Проведение доклинических и клинических исследований для регистрации генериков не требуется. Необходимым условием для признания тождественности генерика оригинальному препарату является их фармацевтическая и биологическая эквивалентность.

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальный и генерический препараты содержат одну и ту же активную субстанцию в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме. Следует учитывать, что даже у фармацевтически эквивалентных средств

разница в содержании действующего вещества может колебаться в пределах ±5%, что для некоторых препаратов может иметь значение в определенных клинических ситуациях. Кроме того, согласно международным нормам генерики могут содержать различные производные оригинального действующего вещества – соли, простые и сложные эфиры, изомеры. Данные различия в структуре действующего вещества способствуют проявлению вариабельности фармакокинетики/фармакодинамики препарата, что, в свою очередь, может повлиять на его эффективность и безопасность. Так, например, антиагрегантное действие клопидогреля обеспечивает его левый стереоизомер, а правый в эксперименте на павианах вызывал нейротоксические поражения мозга. Сегодня эксперты сходятся во мнении, что целесообразной является оценка эффектов каждого изомера препарата, поскольку последствия приема недостаточно изученных изомеров бывают трагическими (вспомним всем хорошо известный пример с тератогенным действием правого изомера талидомида).

Молекула цитиколина имеет 10 центров вращения, соответственно, множество вариантов пространственной ориентации. Различные стереоизомеры обладают далеко не одинаковой биологической активностью. Состав изомеров изучен только для оригинального цитиколина (препарат Цераксон®), эффективность которого доказана в рандомизированных клинических исследованиях. Для генерических препаратов эквивалентность изомерного состава не требуется и, соответственно, не определяется.

Следует также отметить, что вспомогательные компоненты (наполнители, красители, особенности покрытия) и технология производства у генериков и оригинальных препаратов могут быть совершенно различными. В качестве вспомогательных компонентов в таблетке оригинального цитиколина (Цераксон®) используются всего 6 веществ, тогда как у одного из зарубежных генериков препарата их число превышает 10. Если учесть, что в таблетке цитиколина на долю вспомогательных компонентов приходится 93,5% от ее общей массы, то становится очевидным, что разный состав наполнителей может существенно повлиять на фармакокинетические свойства таблетки (время ее растворения в желудке, скорость и степень всасывания, срок годности и т.д.).

Биологическая эквивалентность означает, что фармацевтически эквивалентные вещества имеют сопоставимую биодоступность (скорость и степень всасывания действующего вещества в системный кровоток). Параметры, которые анализируются при изучении биоэквивалентности, могут колебаться в пределах ±25%, и это – информация к размышлению для клиницистов.

Лектор отметила, что биоэквивалентность лекарственных средств изучается с привлечением небольшого количества и ограниченного контингента здоровых добровольцев при однократном введении препарата в максимальной дозе. Таким образом, при наличии у препарата накопительного эффекта он не проявится в исследовании, но может проявиться при применении в клинике. Фармакокинетические параметры у пациентов с хроническими заболеваниями, с патологией сердечно-сосудистой системы отличаются от здоровых лиц, что также может влиять на конечный клинический эффект. Именно поэтому биоэквивалентность не гарантирует, а только с высокой степенью вероятности позволяет предполагать равную клиническую эффективность и безопасность генерических лекарств.

К настоящему моменту еще не все генерические препараты, зарегистрированные на украинском фармацевтическом рынке, прошли исследование биоэквивалентности.

Терапевтическая эквивалентность – наиболее важный параметр в плане возможности взаимозаменяемости лекарственных средств. Однако подтверждение терапевтической эквивалентности при регистрации генериков не требуется, и исследования с этой целью проводятся крайне редко.

Профессор Н.В. Бездетко рассказала о принципах кодирования генерических препаратов в США.

Генерикам, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность, эксперты Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) присваивают код «А» и рассматривают их как возможную замену оригинального лекарственного средства. Код «В» присваивается генерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Генерические препараты с кодом «В» не могут служить автоматической заменой оригинального препарата. Генерики с кодами «А» и «В» вносятся в документ FDA «Лекарства, получившие разрешение на маркетинг, с оценками терапевтической эквивалентности» («Оранжевая книга» – Orange Book), который постоянно обновляется.

Лектор обратила особое внимание слушателей на тот факт, что в исследованиях, результаты которых становятся основанием для разработки рекомендаций по лечению заболеваний, всегда применяются оригинальные лекарственные средства. В Украине зарегистрированы 16 генериков цитиколина: 5 – украинского и 11 – зарубежного производства. При этом во всех исследованиях, которые составляют доказательную базу эффективности цитиколина в лечении неврологических пациентов, применяли только оригинальный цитиколин – Цераксон®. Доказательная база о терапевтической эквивалентности генериков оригинальному цитиколину в настоящее время отсутствует.

Завершая выступление, профессор Н.В. Бездетко отметила, что принципы, на которых базируется украинское фармацевтическое законодательство, наиболее приближены к таковым в Европе по сравнению с законодательством других стран постсоветского пространства.

В 2016 году в Украине вышел в свет аналог американского справочника Orange Book – «Довідник еквівалентності лікарських засобів», созданный при участии ведущих отечественных специалистов в области клинической фармакологии и фармации. В настоящее время выходит второе издание этого справочника, куда включены все препараты, зарегистрированные в Украине в настоящее время, с указанием определенного буквенного кода, обозначающего способ регистрации. Код «А» – это регистрация на основании полного досье. Именно такой код имеют оригинальные препараты. Он позволяет отличить оригинальный препарат от копий, тогда как значок ® далеко не всегда означает «оригинальность» лекарственного средства – таким значком обозначают также факт патентования торговой марки («брендированные» генерики).

Участие специалистов по клинической фармакологии в конференциях, посвященных стандартам лечения различных заболеваний, становится уже привычным. Это отражает современную тенденцию к более тесному сотрудничеству клиницистов и фармакологов, а также стремление практических врачей глубже разбираться во всех нюансах, влияющих на эффективность и безопасность медикаментозной терапии, особенно когда речь идет о тяжелых больных, которые часто встречаются в практике невролога.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».
UA/CNS/0118/0003

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

Когнітивна дисфункція у структурі ендогенних психозів та афективних розладів: переосмислена проблема сучасної психіатрії

Окрім первинної нейродегенеративної патології (хвороби Альцгеймера та інших деменцій), когнітивна дисфункція має значну питому вагу серед проявів афективних розладів і шизофренії. Останніми роками значно зросла кількість публікацій на цю тему. Отримано досить переконливі дані про те, що саме когнітивний дефіцит із порушеннями в таких доменах, як оперативна пам'ять, увага, виконавчі функції, значною мірою визначає ефективність реабілітаційних заходів і соціальні наслідки. Прокоментувати цю тенденцію люб'язно погодилася Наталія Олександрівна Марута – доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків), віце-президент Громадської організації «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», заслужений діяч науки України.

Н.О. Марута

Чи можемо ми говорити про те, що нині відбувається переоцінка значення когнітивних розладів у структурі ендогенних психозів і тяжких афективних розладів?

– Дійсно, на сучасному етапі розвитку науки когнітивні порушення в структурі психічних розладів розглядаються як один зі значущих критеріїв прогнозу захворювання, ефективності терапії та реабілітації, визначають динаміку якості життя й соціальної адаптації пацієнтів. Поштовх до поглибленого вивчення цієї проблеми дали успіхи психофармакології, завдяки яким пацієнти з ендогенними психозами та тяжкими афективними розладами нарешті покинули стіни психіатричних лікарень і мають змогу досить швидко після усунення гострої симптоматики повертатися в соціум. Постало питання: а чи повертаються вони до нормального життя, навчання, роботи?

Одним із глобальних викликів системам охорони здоров'я є депресія. Історично цей розлад розглядався як афективний, не пов'язаний із когнітивними розладами. Проте, як виявилося, слідом за успішним лікуванням афективної симптоматики та видимим покращенням настрою не завжди відбувається відновлення соціального функціонування. А саме цю мету – відновлення дохворобливого рівня функціонування в сім'ї, на роботі, дозвіллі – ми нині декларуємо як головну при наданні психіатричної допомоги. Значна частина пацієнтів, у яких регресували основні депресивні симптоми, повертаються на робочі місця, до навчання, але відчувають труднощі у прийнятті елементарних рішень і виконанні повсякденних завдань через порушення пам'яті, уваги, проблемовирішувальної поведінки. Спеціальні дослідження показали, що когнітивна дисфункція є однією з найбільш стійких характеристик поточного депресивного епізоду (з частотою 94%), а також частим залишковим явищем у фазі ремісії (44%). Когнітивна дисфункція обмежує здатність пацієнта разом із лікарем створювати та засвоювати адаптивні стратегії подолання кризи, асоціюється з гіршими результатами лікування антидепресантами, пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву (Conradi et al., 2011).

Не кращими є й соціальні наслідки при лікуванні пацієнтів із шизофренією. Пройшовши курс стаціонарного лікування сучасними антипсихотиками та продовжуючи приймати їх у режимі підтримувальної терапії після виписки, більшість пацієнтів залишаються так само нездатними до систематичної діяльності – навчання, роботи, в більшості випадків навіть самообслуговування, – як і до розвитку психозу. І причиною цього є не позитивні чи негативні симптоми, а глибокі й різнобічні когнітивні порушення. У результаті, як зазначає один із визнаних фахівців у сфері вивчення когнітивного дефіциту при шизофренії P. Harvey, менш ніж 20% пацієнтів протягом життя здобувають три ознаки соціальної адаптації – власну сім'ю, роботу та фінансову незалежність.

Класики психіатрії Еміль Крепелін та Євген Блейлер саме когнітивний дефект, а не тимчасові й минущі позитивні симптоми, розглядали як «ядро» психопатології, проте їхні ідеї про первинність когнітивних порушень не набули популярності на початку XX століття. Тривалий час відсутність зниження інтелекту вважали однією з диференційно-діагностичних ознак шизофренії, а пошуки лікування були зосереджені навколо продуктивної симптоматики. Лише в 70-ті роки минулого століття розвиток психометричних методів дав змогу об'єктивізувати наявність когнітивних порушень у цієї групи пацієнтів. У наш час нейрокогнітивний дефіцит знову вважають фундаментальною ознакою шизофренії. За даними одних авторів, когнітивні порушення спостерігаються у 75% пацієнтів, інших – у 95%. Доведено, що когнітивний дефект залишається практично стабільним незалежно від фази захворювання та інших симптомів шизофренії, зумовлюючи несприятливі соціальні наслідки.

У пацієнтів із біполярним розладом вивчаються когнітивні порушення?

– Ваше запитання є дуже важливим. Традиційно вважалося, що при біполярному розладі основу психопатології становлять саме афективні порушення у вигляді манії та депресії. Дослідження, проведені останнім часом, у тому числі в ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», показали, що когнітивні порушення при біполярному афективному розладі проявляються широким спектром психопатологічних феноменів, які більшою мірою виявляються в пацієнтів у маніакальній і депресивній фазах, меншою – в еутимній. Маніакальний стан асоціюється з підвищенням швидкості мислення, порушеннями виконавчої функції, насамперед у вигляді труднощів при прийнятті рішень. У депресивній фазі розладу часто реєструють ригідність мислення, порушення концентрації уваги, а також порушення виконавчої функції (Н.О. Марута, Г.М. Вербенко, 2014).

Чи існують на сьогодні можливості оцінки когнітивного відновлення при депресії та шизофренії?

– Слід зазначити, що когнітивні порушення не входять до діагностичних критеріїв цих захворювань. Ані в критеріях Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), ані в Керівництві з діагностики та статистичного обліку психічних розладів Американської психіатричної асоціації (DSM-V) при встановленні діагнозу шизофренії не враховуються когнітивні порушення. Те саме стосується критеріїв великого депресивного розладу; лише в додаткових критеріях згадуються такі ознаки, як «труднощі мислення та зосередження».

Термінологічна база, яка використовується для опису когнітивних порушень, характеризується неструктурованістю та неузгодженістю, що утруднює стандартизацію досліджень у цьому напрямі. Використання різноманітних нейрокогнітивних тестів і гетерогенність груп пацієнтів не сприяють отриманню достовірних даних про те, які аспекти пізнавальної діяльності страждають найбільшою мірою та як вони пов'язані із соціальними наслідками психопатології. На практиці слід зазначити недостатню загальну обізнаність фахівців щодо характеру когнітивних порушень при афективних розладах, шизофренії та їх функціонального значення.

У науковому середовищі тривалий час існувала проблема консенсусу щодо дефініцій і методів оцінювання когнітивних розладів. Деякі успіхи на цьому шляху вже є. У рамках міжнародної ініціативи MATRICS (Mesurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) розроблена та валідизована батарея тестів для оцінки когнітивного функціонування в пацієнтів із шизофренією та спорідненими розладами, яка була схвалена Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) для використання в клінічних дослідженнях нових методів лікування. Застосування консенсусної когнітивної батареї MATRICS дасть науковцям змогу говорити про когнітивний дефіцит та ефективність заходів, спрямованих на когнітивне відновлення, спільною мовою, порівнювати результати досліджень між собою, швидше та точніше формулювати нові наукові питання й гіпотези.

Чи є прогрес у пошуках нейробіологічних основ когнітивного дефіциту, які дали б змогу цілеспрямовано розробляти лікувальні та профілактичні заходи?

– На жаль, традиційний рецепт психофармакології «знайшов рецептор – знайшов ліки» тут поки що не працює. Прогрес у вивченні роботи мозку в нормі та при патології, пов'язаний із технологічним проривом нейронаук, геноміки й епігенетики, дійсно вражає. Наразі очевидним є те, що когнітивна дисфункція має надскладну нейробіологічну основу на різних рівнях організації головного мозку. Тривалий час порушення робочої пам'яті, уваги та здатності до прийняття рішень у пацієнтів із шизофренією пояснювали недостатньою активацією префронтальної кори («гіпофронтальність»), але результати останніх досліджень із застосуванням методів функціональної нейровізуалізації вказують на те, що при цьому психічному розладі порушується функціонування й інших коркових і підкоркових структур, причому мозаїка порушень набагато складніша, ніж вважалося. Підвищена активність одних ділянок може відображати спробу компенсації функціональної неспроможності інших. 1995 року K.J. Friston і співавт. висунули гіпотезу «роз'єднаності» (dysconnectivity), згідно з якою до функціональної дезінтеграції структур мозку призводять порушення синаптичної пластичності, а вони, у свою чергу, пояснюються з точки зору відомих даних про дисфункцію певних груп рецепторів. Ключова роль відводиться дисрегуляції N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів, які вважаються основним субстратом пам'яті, набуття досвіду та навчання (G. Gilmour et al., 2012). У процесах NMDA-залежної пластичності чи їх регуляції з боку дофамінергічної та холінергічної систем мозку також відіграють важливу роль більшість генів-кандидатів, пов'язаних із шизофренією (P.J. Harrison, D.R. Weinberger et al., 2005). Однак для жодного з генів не доведена первинна етіологічна роль. Системна патологія мозку має полігенний характер, і відомо, що гени вступають у численні взаємодії між собою та з навколишнім середовищем, тому визначення єдиного гена, який асоційований із шизофренією, є складним завданням.

Сучасні теорії походження когнітивних симптомів шизофренії були покладені в основу пошуку нових специфічних засобів фармакотерапії з прокогнітивним ефектом. Усі зареєстровані наразі антипсихотики, в тому числі атипові, тією чи іншою мірою є блокаторами дофамінових рецепторів підтипу D_2, і доведено, що саме блокада D_2 є критично необхідною для усунення позитивних симптомів шизофренії. Проте ми змушені констатувати той факт, що й типові нейролептики, й атипові препарати останніх поколінь недостатньо впливають на когнітивний дефіцит при шизофренії. Інші перспективні мішені для терапії також поки що не виправдали сподівань. Безуспішними виявилися клінічні випробування інгібіторів фосфодіестерази 10 типу (PDE10), інгібіторів зворотного захоплення гліцину (коагоніста NMDA-рецепторів), агоністів α7-нікотинових рецепторів.

Отже, все виявляється набагато складніше, ніж пошук лігандів до певних рецепторів. Наприклад, на сьогодні відомо, що функція нейромедіаторів – не лише регуляція передачі нервових імпульсів, а й регуляція експресії генів, які реалізують довготривалішу біологічну відповідь. Таким чином, встановлення окремої ланки порушення ще не означає, що встановлено механізм порушення.

Не менш складними є механізми формування когнітивної дисфункції в пацієнтів із депресією. Незважаючи на різноманіття антидепресантів із переконливо доведеною у клінічних дослідженнях ефективністю, ми все ще не задоволені результатами терапії великого депресивного розладу. Проте останнім часом на етапі клінічних досліджень перебуває низка перспективних молекул антидепресантів мультимодальної дії.

А як щодо нефармакологічних втручань?

– Окрім пошуку нових ліків, фахівці галузі та науковці активно впроваджують психологічне лікування, зокрема різні види психотерапії та тренування когнітивних функцій при шизофренії. Нейробіологічною основою тренування пам'яті, уваги, виконавчих та інших когнітивних функцій вважають синаптичну нейропластичність мозку (A.L. Thorsen et al., 2014). Причому дія психотерапії та тренувань, на відміну від медикаментозного лікування, є більш комплексною та системною, тому цей напрям вважається досить перспективним. Когнітивні тренінги проводять у формі групових та індивідуальних занять тривалістю від кількох тижнів до місяців, як правило, на основі спеціально розроблених комп'ютерних програм. Однак переконливих доказів ефективності ще недостатньо. Недостатньо довести, що когнітивна відновлювальна терапія підвищує успішність виконання пацієнтами когнітивних тестів, необхідно вивчати ефект покращення соціальної адаптації.

Отже, ми перебуваємо лише на початку шляху у вивченні та практичній переоцінці когнітивного дефіциту при найбільш поширених і соціально значущих видах психічних захворювань?

– Питань поки що набагато більше, ніж відповідей. Але немає сумнівів, що цей шлях може наблизити нас до мети сучасної психіатричної допомоги та суттєво покращити соціальні результати лікування.

Підготував ***Дмитро Молчанов***

К. Монблан, С.Л. Хаузер, Л. Каппос та ін., група дослідників ORATORIO

Окрелізумаб проти плацебо при первинно-прогресуючому розсіяному склерозі

Первинно-прогресуючий розсіяний склероз (ППРС) становить 10-15% від усіх випадків РС. Перебіг цієї хвороби відрізняється від такого рецидивуючо-ремітуючої та вторинно-прогресуючої форм тим, що прогресування захворювання проявляється поступовим погіршенням неврологічної дисфункції після маніфестації симптомів. Попередні дослідження III фази при ППРС були невдалими, й жодного хворобомодифікуючого лікування не було схвалено.

У патогенезі РС, зокрема ППРС, беруть участь В-лімфоцити. Точні механізми пошкодження тканин при РС не встановлені, проте відомо, що В-лімфоцити здатні впливати на патогенез шляхом презентації антигенів, продукування аутоантитіл і секреції цитокінів. В-лімфоцити присутні при менінгеальному запаленні, що властиве хронічному РС і може спричиняти демієлінізацію та нейродегенерацію прилеглої кори. CD20 – антиген на поверхні клітини, що експресується на пре-В-лімфоцитах, а також зрілих В-лімфоцитах і В-клітинах пам'яті, проте відсутній у найраніших попередниках В-лімфоцитів і плазмоцитах. Окрелізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, яке селективно виснажує пул CD20-експресуючих В-лімфоцитів, зберігаючи здатність до відновлення В-лімфоцитів і попередній гуморальний імунітет.

У попередньому дослідженні II-III фази химерного моноклонального анти-CD20-антитіла ритуксимабу (дослідження OLYMPUS) при ППРС первинної кінцевої точки, що характеризувала ефективність, досягти не вдалося. Водночас аналіз підгруп показав сповільнене прогресування неврологічної дисфункції в молодих пацієнтів (віком <51 року) з ознаками підвищеної запальної активності хвороби. Ці результати стали підґрунтям для вивчення окрелізумабу в пацієнтів із ППРС. У цій роботі представлені результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази (ORATORIO), в якому вивчали ефективність і безпеку окрелізумабу в пацієнтів із ППРС.

Методи

У дослідження залучили пацієнтів віком від 18 до 55 років із діагнозом ППРС (відповідно до критеріїв Макдональда перегляду 2005 року), оцінкою за розширеною шкалою статусу інвалідизації (EDSS) 3,0-6,5 на момент скринінгу, оцінкою домену пірамідних функцій шкали функціональних систем (FSS) ≥2, тривалістю симптомів РС <15 років (EDSS >5,0) або <10 років (EDSS≤5,0), підтвердженим в анамнезі чи на момент скринінгу підвищеним індексом IgG або принаймні однією IgG-олігоклональною смужкою за даними аналізу спинномозкової рідини. Основними критеріями виключення були рецидивуючо-ремітуючий, вторинно-прогресуючий або прогресуючо-рецидивуючий РС в анамнезі; протипоказання до магнітно-резонансної томографії (МРТ); протипоказання до призначення чи переносимість пероральних або системних кортикостероїдів; попереднє лікування препаратами, що діють на В-лімфоцити, або прийом інших імуносупресивних засобів.

Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 2:1 для призначення окрелізумабу в дозі 600 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії (2 інфузії по 300 мг з інтервалом 14 днів) або плацебо кожні 24 тиж. Пацієнти обох груп перед інфузією отримували метилпреднізолон (100 мг) внутрішньовенно, а також було рекомендовано призначати аналгетики чи антипіретики та антигістамінний засіб (необов'язково). Для корекції інфузійних реакцій було дозволено змінювати швидкість інфузії та призначати симптоматичну терапію.

Первинною кінцевою точкою був відсоток пацієнтів із прогресуванням інвалідизації, підтвердженим після 12 тиж від початку лікування (підвищення оцінки EDSS на ≥1,0 або ≥0,5 при початковому показнику ≤5,5 або >5,5 відповідно, що зберігалося протягом ≥12 тиж). Якщо первинна кінцева точка досягала рівня значущості p<0,05, послідовно аналізували низку вторинних кінцевих точок (усього 16).

Результати

У дослідження залучили 732 пацієнти; 488 із них були рандомізовані в групу окрелізумабу та 244 – у групу плацебо. За вихідними клініко-демографічними показниками групи статистично не відрізнялися.

Продовження на стор. 14.

Roche

ЛИШЕ ДИН

Який препарат затверджений для лікування первинно прогресуючого розсіяного склерозу **(ППРС)?**

OCREVUS®[1, 2]
окрелізумаб

ОКРЕВУС®
ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ, ЗАРЕЄСТРОВАНИЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ППРС[1, 2]

У рандомізованому подвійному сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, в якому медіана часу отримання терапії становила 3 роки (n=732)[3]

- **ІСТОТНЕ ЗНИЖЕННЯ** ризику підтвердженого прогресування інвалідності, що зберігалася 12 тижнів, 24 тижні*[3]
- **ЗНАЧНЕ ЗМЕНШЕННЯ ОБСЯГУ УРАЖЕННЯ** на Т2-зваженому зображенні та **ВТРАТИ** об'єму головного мозку[3]
- **ІСТОТНО ЗНИЖУЄ ПОГІРШЕННЯ** швидкості ходьби[3]
- Продемонстровано **СПРИЯТЛИВИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ**[3]
- **ЗАСТОСУВАННЯ КОЖНІ 6 МІСЯЦІВ****, без рутинних обстежень на вірус JC, функцій серцево-судинної системи або рівня лімфоцитів[1, 3]

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ОКРЕВУС®

Склад: 1 флакон (10 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 300 мг (30 мг/мл) окрелізумабу.**Форма випуску.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A36. **Фармакологічні властивості.** Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при розсіяному склерозі, невідомий, однак передбачається, що механізм дії полягає у зв'язуванні з CD20, рецептором, присутнім на поверхні пре-В- і зрілих В-лімфоцитів. Після зв'язування з цим рецептором на клітинній поверхні В-лімфоцитів окрелізумаб призводить до антитілозалежного клітинного цитолізу і комплемент-опосередкованого лізису. **Показання до застосування.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою або первинно прогресуючою формами розсіяного склерозу. **Протипоказання.** Активна інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (ВГВ). Реакції на інфузію препарату Окревус®, що загрожують життю, в анамнезі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями в дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу (частота ≥10%) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. Найбільш частими побічними реакціями в дослідженні первинно прогресуючого розсіяного склерозу (частота ≥10%) були інфекції верхніх дихальних шляхів, інфузійні реакції, інфекції шкіри та інфекції нижніх дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Розчин препарату Окревус® для внутрішньовенної інфузії готується шляхом розведення лікарського засобу в інфузійному пакеті, що містить 0,9% розчину хлориду натрію для ін'єкцій, до досягнення концентрації препарату приблизно 1,2 мг/мл. Препарат Окревус® слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу за умови доступу до належної медичної допомоги при виникненні тяжких реакцій, таких як серйозні інфузійні реакції. Початкова доза – 300 мг у 250 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії. Другу дозу 300 мг у 250 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії вводять через 2 тижні. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 30 мл/годину, підвищувати на 30 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально – 180 мл/годину, тривалість – 2,5 годин або більше. Наступні дози – 600 мг у 500 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 6 місяців. Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше однієї години після закінчення інфузії. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 40 мл/годину, збільшувати на 40 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально – 200 мл/годину, тривалість – 3,5 годин або більше. **Особливості застосування.** Перед початком кожної інфузії препарату Окревус® слід перевірити, чи є у пацієнта активні інфекції. У разі наявності активної інфекції введення препарату Окревус® слід відтермінувати до одужання від інфекції. З метою подальшого зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій слід проводити премедикацію за допомогою 100 мг метилпреднізолону (або еквівалентного кортикостероїду) внутрішньовенно приблизно за 30 хвилин до початку кожної інфузії, премедикацію антигістамінними препаратами (наприклад, дифенгідраміном) слід проводити приблизно за 30–60 хвилин до початку кожної інфузії. Можна також розглянути питання про призначення додатково жарознижувальних засобів (наприклад, ацетамінофену). **Умови відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 18 місяців. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 °С до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Приготовлений розчин зберігати протягом 24 годин при температурі від 2 °С до 8 °С та 8 годин при кімнатній температурі. **Упаковка.** По 10 мл концентрату для розчину для інфузій у флакони. По одному флакону в картонній коробці.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація про препарат Окревус® міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу (затверджена Наказом МОЗ України № 1049 від 04.09.2017. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16278/01/01 від 04.09.2017).
Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Окревус®.
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Виробник: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, 4303, Кайсераугст, Швейцарія. За повною інформацією звертайтесь до ТОВ «Рош Україна»: 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33, 3–4-й поверхи.
Тел.: (044) 354-30-40, факс (044) 354-30-41.

Вірус JC – вірус Джона Каннінгема; ППРС – первинно прогресуючий розсіяний склероз.
* Визначення прогресування інвалідності: збільшення на ≥1,0 бал від початкового показника EDSS ≤5,5 або на ≥0,5 для пацієнтів із початковим EDSS >5,5, що зберігалося протягом 12 або 24 тижнів відповідно; оцінку Каплана–Майєра проводили на 120-му тижні.[1]
** Після початкової дози у вигляді двох інфузій по 300 мг на 1-й та 15-й день.

Література: 1. https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm549325.htm (accessed Nov 1, 2017). **2.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Окревус®. Наказ МОЗ України № 1049 від 04.09.2017. Реєстраційне посвідчення № UA/16278/01/01. **3.** Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.

UA.OCR.17.007

OCREVUS®
окрелізумаб 300 МГ/10 МЛ В/В ІНФУЗІЯ

К. Монблан, С.Л. Хаузер, Л. Каппос та ін., група дослідників ORATORIO

Окрелізумаб проти плацебо при первинно-прогресуючому розсіяному склерозі

Продовження. Початок на стор. 13.

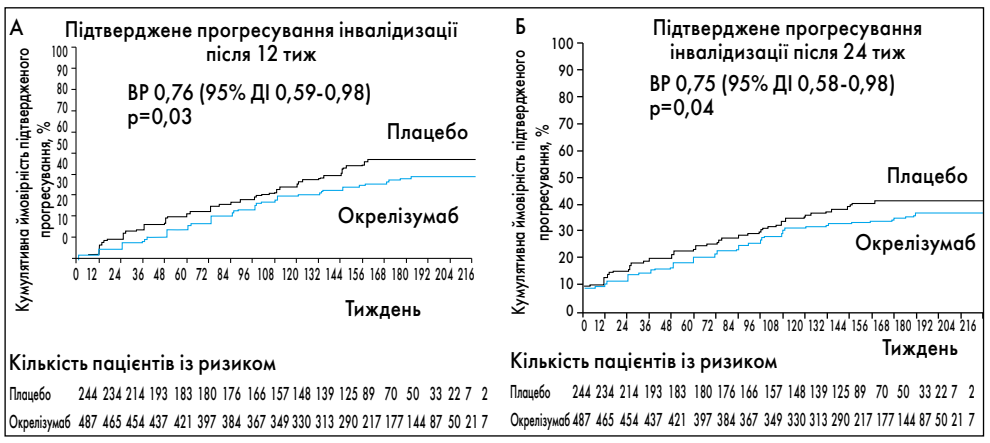


Рис. 1. Первинна та ключова вторинна кінцеві точки (ITT-популяція). На графіках А (первинна кінцева точка) та Б (перша вторинна кінцева точка) зображена кумулятивна ймовірність прогресування клінічної інвалідизації за шкалою EDSS, підтвердженого після принаймні 12 або 24 тиж відповідно, в аналізі «час до події»

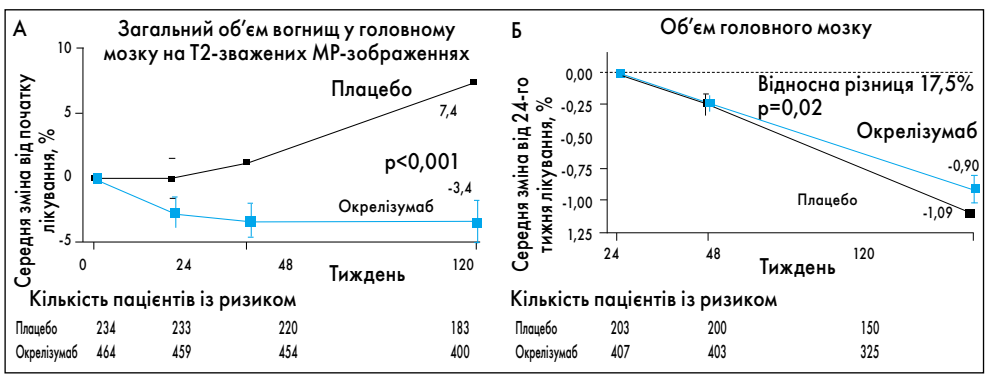


Рис. 2. Магнітно-резонансні кінцеві точки: А – відсоткові зміни загального об'єму вогнищ у головному мозку на Т2-зважених МР-зображеннях від початку лікування до 120-го тижня (вторинна кінцева точка); Б – відсоткові зміни (на МРТ) об'єму головного мозку від 24-го до 120-го тижня (вторинна кінцева точка)

Пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідизації після 12 тиж (первинна кінцева точка) було 32,9% у групі окрелізумабу vs 39,3% у групі плацебо (відношення ризиків, ВР 0,76; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,59-0,98; p=0,03) (рис. 1, А), після 24 тиж (перша вторинна кінцева точка) – 29,6 і 35,7% відповідно (ВР 0,75; 95% ДІ 0,58-0,98; p=0,04) (рис. 1, Б). На 120-му тижні від початку лікування результати тесту T25-FW (час проходження відстані 25 футів, або 7,62 м; друга вторинна кінцева точка) погіршилися на 39,9% у групі окрелізумабу й на 55,1% у групі плацебо (p=0,04). За зміною сумарної оцінки фізикального компонента шкали соціального функціонування SF-36 на 120-му тижні групи не відрізнялися.

Загальний об'єм гіперінтенсивних вогнищ на Т2-зважених МР-зображеннях на 120-му тижні порівняно з початковим показником (третя вторинна кінцева точка) зменшився в групі окрелізумабу та збільшився в групі плацебо (-3,4 vs 7,4%; p<0,001) (рис. 2, А). Середня зміна об'єму головного мозку з 24-го по 120-й тиждень (четверта вторинна кінцева точка) була меншою в групі окрелізумабу порівняно з групою плацебо (-0,90 vs -1,09%; p=0,02) (рис. 2, Б). Середня кількість нових або таких, що збільшилися, гіперінтенсивних вогнищ на Т2-зважених зображеннях на 120-му тижні була меншою в групі окрелізумабу порівняно з групою плацебо (0,31 vs 3,88; p<0,001).

У популяцію для оцінки безпеки включили всіх пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату (n=725). Принаймні одна небажана подія (НП) спостерігалася в 95,1% пацієнтів групи окрелізумабу та в 90,0% хворих групи плацебо, серйозні НП траплялися у 20,4 і 22,2% пацієнтів відповідно. У групі окрелізумабу найчастішими НП були інфузійні реакції (39,9%). За частотою НП на 100 пацієнтів на рік групи терапії статистично не відрізнялися (260,5 vs 267,0). Частота НП не зростала з часом, а також при наступних призначеннях препарату.

За період спостереження новоутворення були діагностовані в 11 із 486 пацієнтів (2,3%) групи окрелізумабу та у 2 із 230 учасників (0,8%) у групі плацебо. Станом на 30.06.2016 р. загальна частота розвитку першого новоутворення серед пацієнтів із РС, які отримували окрелізумаб, становила 0,40 на 100 пацієнтів на рік порівняно з 0,20 на 100 пацієнтів на рік разом у групах порівняння (інтерферон-β1a чи плацебо).

Висновки

Дослідження продемонструвало переваги окрелізумабу над плацебо за первинною кінцевою точкою – ризиком підтвердженого прогресування інвалідизації після 12 тиж, а також за першими чотирма вторинними кінцевими точками – ризиком прогресування після 24 тиж, тестом із ходьбою, змінами об'єму вогнищ у головному мозку на Т2-зважених зображеннях і загального об'єму головного мозку. Ступінь впливу окрелізумабу на ризик прогресування на 12-му та 24-му тижнях був порівнянним. Виявлений дисбаланс у частоті новоутворень у групах окрелізумабу та плацебо заслуговує на подальше вивчення. Ефективність окрелізумабу в проведеному дослідженні свідчить, що В-лімфоцити беруть участь у патогенезі РС, а запаленню, опосередкованому В-лімфоцитами, належить пряма чи непряма роль у нейродегенерації.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017 Jan 19; 376 (3): 209-220.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

С.Л. Хаузер, А. Бар-Ор, Г. Комі та ін., група дослідників OPERA I та OPERA II

Окрелізумаб проти інтерферону-β1a при рецидивуючому розсіяному склерозі

Незважаючи на наявність низки хворобомодифікуючих препаратів для лікування рецидивуючих форм розсіяного склерозу (РС), у багатьох пацієнтів зберігається клінічна чи субклінічна активність хвороби, що призводить до прогресування неврологічної дисфункції. Отже, існує потреба в більш ефективних терапевтичних засобах із задовільним профілем безпеки.

Вважається, що В-лімфоцити беруть участь у патогенезі РС шляхом презентації антигенів, продукції аутоантитіл, регуляції цитокінів і формування ектопічних лімфоїдних агрегатів у мозкових оболонках, що, ймовірно, сприяє демієлінізації та нейродегенерації кори. Окрелізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, що селективно діє на CD20 – антиген на поверхні клітин, який експресується на пре-В-лімфоцитах, зрілих В-лімфоцитах і В-лімфоцитах пам'яті, проте відсутній у найраніших попередниках В-лімфоцитів і плазмоцитах. Препарат відрізняється зниженою імуногенністю, що було продемонстровано в дослідженні II фази. Окрелізумаб із високою афінністю зв'язується з великою позаклітинною петлею CD20, селективно виснажуючи пул CD20-експресуючих В-лімфоцитів і при цьому зберігаючи здатність до відновлення В-лімфоцитів і попередній гуморальний імунітет. Виснаження пулу В-лімфоцитів досягається за рахунок низки механізмів, зокрема антитілозалежного клітинно-опосередкованого фагоцитозу, антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності, комплементзалежної цитотоксичності та індукції апоптозу.

На підставі результатів попередніх досліджень II фази з вивчення окрелізумабу та химерного анти-CD20-антитіла ритуксимабу були проведені два багатоцентрові рандомізовані подвійні сліпі дослідження III фази (OPERA I та OPERA II), в яких окрелізумаб порівнювали з інтерфероном-β1a в пацієнтів із рецидивуючим РС. Дослідження мали ідентичні протоколи, але проводилися незалежно в різних клінічних центрах.

Методи

У дослідження включали пацієнтів віком від 18 до 55 років із діагнозом РС (відповідно до критеріїв Макдональда перегляду 2010 року), оцінкою за розширеною шкалою статусу інвалідизації (EDSS) 0-5,5 на момент скринінгу, принаймні двома документованими клінічними рецидивами впродовж останніх 2 років або одним клінічним рецидивом протягом року до скринінгу, характерними патологічними змінами головного мозку на магнітно-резонансній томографії (МРТ) і відсутністю погіршення неврологічної функції протягом ≥30 днів до скринінгу та початку лікування.

Основними критеріями виключення були діагноз первинно-прогресуючого РС; попереднє лікування препаратами, дія котрих спрямована на В-лейкоцити, чи іншими імуносупресивними засобами; тривалість захворювання >10 років, якщо оцінка EDSS на момент скринінгу становила ≤2,0.

У дослідженні OPERA I брали участь 141 клінічний центр із 32 країн, в OPERA II – 166 клінічних центрів із 24 країн. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1:1 для призначення окрелізумабу 600 мг кожні 24 тиж (2 внутрішньовенні інфузії по 300 мг з інтервалом 14 днів – перша доза, потім по 600 мг) або інтерферону-β1a по 44 мкг підшкірно 3 рази на тиждень. Загальний період лікування становив 96 тиж. Пацієнти обох груп також отримували відповідні плацебо. Профілактику аналгетиками чи антипіретиками та антигістамінним засобом рекомендували, проте рішення щодо застосування цих препаратів залишали за клінічним центром. Для корекції інфузійних реакцій дозволялися зміни швидкості інфузії й симптоматична терапія.

Первинною кінцевою точкою була частота рецидиву після 96 тиж у перерахунку на 1 рік, що відображає кількість рецидивів, які відповідали попередньо визначеним критеріям, на 1 пацієнта на рік. Також були визначені 10 вторинних кінцевих точок (прогресування інвалідизації після 12 тиж, загальна кількість підсилених гадолінієм вогнищ на Т1-зважених МР-зображеннях, зміна оцінки фізикального компонента якості життя за опитувальником SF-36 тощо).

Результати

Частота рецидиву на 1 пацієнта на рік в обох дослідженнях становила 0,16 у групі окрелізумабу та 0,29 у групі інтерферону-β1a. Відповідно до цих показників окрелізумаб зменшував частоту рецидивів на 46% у дослідженні OPERA I та на 47% у дослідженні OPERA II (p<0,001 для обох порівнянь).

Відсоток пацієнтів із прогресуванням інвалідизації після 12 тиж становив 9,1% у групі окрелізумабу та 13,6% у групі інтерферону-β1a (відносний ризик, ВР 0,60; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,45-0,81; p<0,001) (рис. 1, А), після 24 тиж – 6,9 vs 10,5% відповідно (ВР 0,60; 95% ДІ 0,43-0,84; p=0,003) (рис. 1, Б).

Пацієнтів із покращенням неврологічної функції після 12 тиж було 20,7% у групі окрелізумабу порівняно з 15,6% у групі інтерферону-β1a (на 33% більше покращення при лікуванні окрелізумабом; p=0,02).

Відсутність ознак активності хвороби після 96 тиж лікування в дослідженні OPERA I спостерігалася в 47,9% пацієнтів групи окрелізумабу проти 29,2% хворих групи інтерферону-β1a, в дослідженні OPERA II – у 47,5 vs 25,1% пацієнтів відповідно.

Загальна середня кількість вогнищ, що накопичують гадоліній, на одне Т1-зважене МР-зображення в дослідженні OPERA I дорівнювала 0,02 у групі окрелізумабу проти 0,29 у групі інтерферону-β1a (на 94% менше при лікуванні окрелізумабом; p<0,0001), у дослідженні OPERA II – 0,02 vs 0,42 відповідно (на 95% менше при лікуванні окрелізумабом; p<0,0001) (рис. 2). Окрелізумаб також значно – на 77 та 83% (OPERA I та II) – зменшував загальну кількість нових або таких, що збільшилися, гіперінтенсивних

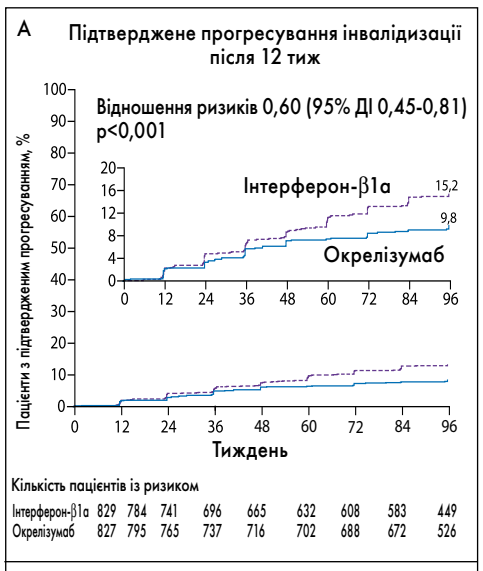


Рис. 1. Ключові вторинні кінцеві точки. Відсоток пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідизації після 12 тиж (А) та 24 тиж (Б) в аналізі «час до події»

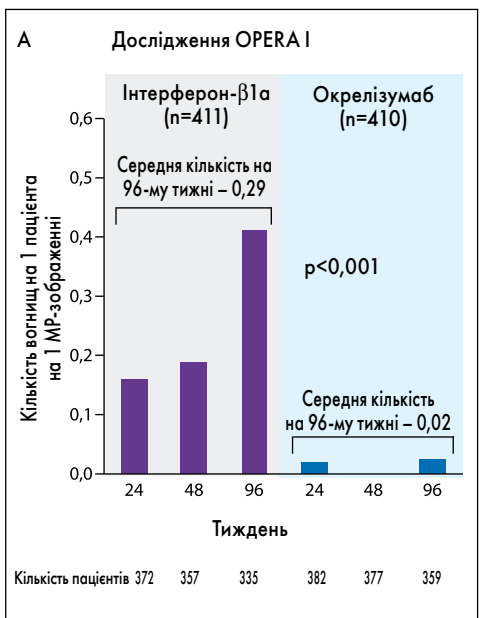


Рис. 2. Магнітно-резонансні кінцеві точки. Середня кількість вогнищ, що накопичують гадоліній, у головному мозку на одному Т1-зваженому МР-зображенні на 96-му тижні лікування

вогнищ на Т2-зважених МР-зображеннях (p<0,001). При лікуванні окрелізумабом більшість таких вогнищ реєструвалися протягом перших 24 тиж; із 24-го по 96-й тиждень їх кількість була на 94 та 96% (OPERA I та II) меншою в групі окрелізумабу порівняно з групою інтерферону-β1а, із 48-го по 96-й тиждень – на 98 та 97% меншою. За загальною частотою небажаних подій (НП) групи окрелізумабу та інтерферону статистично не відрізнялися. Найчастішими НП у групі окрелізумабу були інфузійні реакції, назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, головний біль та інфекції сечового тракту, в групі інтерферону-β1а – грипоподібний стан, еритема в місці ін'єкції, головний біль, інфекції сечового тракту та верхніх дихальних шляхів.

У дослідженні OPERA I тяжкі НП спостерігалися в 6,9% пацієнтів групи окрелізумабу та в 7,8% хворих групи інтерферону-β1а, в дослідженні OPERA II – у 7,0 та 9,6% пацієнтів відповідно.

У пацієнтів, які отримують анти-CD20-препарати, маркером рівня В-лімфоцитів є кількість $CD19^+$-клітин. Концентрація $CD19^+$-клітин досягла мізерно низьких показників уже через 2 тиж від початку лікування окрелізумабом.

Антитіла проти окрелізумабу розвинулися в 3 із 825 пацієнтів (0,4%), натомість нейтралізуючі антиінтерферон-β1а антитіла були визначені у 21,3% хворих.

Висновки

У дослідженнях OPERA I та OPERA II у пацієнтів із рецидивуючим РС окрелізумаб значно зменшував частоту рецидивів порівняно з інтерфероном-β1а (первинна кінцева точка). Окрелізумаб також мав переваги за 6 з 10 вторинних кінцевих точок, зокрема сповільнював прогресування інвалідизації та майже повністю зупиняв появу нових запальних вогнищ у головному мозку. Низька частота виявлення антитіл проти окрелізумабу свідчить про обмежену імуногенність препарату.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

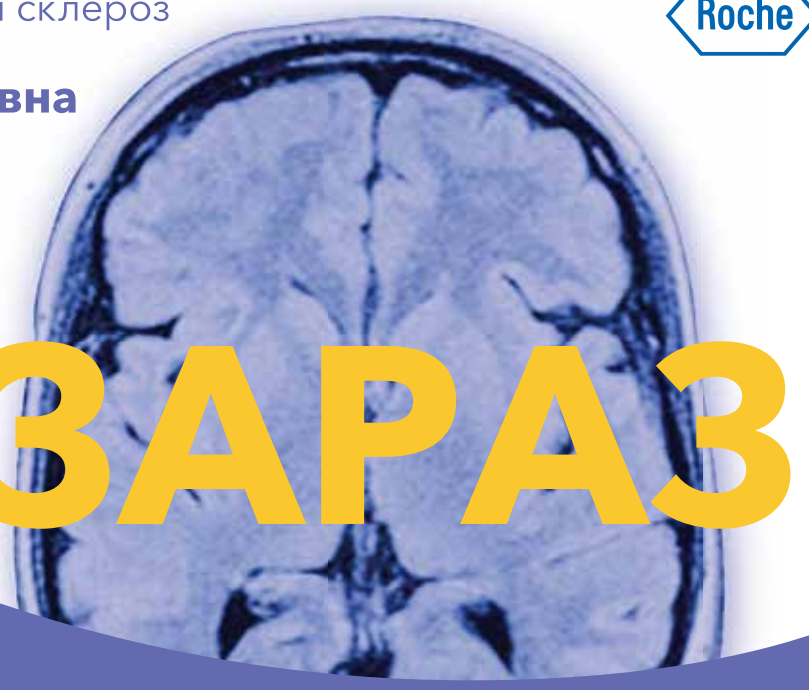
Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017 Jan 19; 376 (3): 221-234.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Рецидивуючий розсіяний склероз

Коли **високоефективна терапія** потрібна найбільше?

Roche



ЗАРАЗ

При будь-яких активних ознаках захворювання

РОЗПОЧНІТЬ ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТОМ ОКРЕВУС® ЗАРАЗ[1-3]

У двох ідентичних 2-річних дослідженнях порівняно із застосуванням високих доз ІФН β-1а* у пацієнтів із РРС

МАЙЖЕ ПОВНА СУПРЕСІЯ субклінічної активності (за даними МРТ) порівняно із застосуванням високих доз ІФН β-1а[2, 3]

ПЕРЕВАЖАЮЧІ КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ зі зниженням щорічної частоти рецидивів та ризику прогресування інвалідності порівняно із застосуванням високих доз ІФН β-1а[2, 3]

Продемонстровано **СПРИЯТЛИВИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ**[1-3]

ЗАСТОСУВАННЯ КОЖНІ 6 МІСЯЦІВ**, без рутинних обстежень на вірус JC, функцій серцево-судинної системи або рівня лімфоцитів[1]

ОКРЕВУС® призначається для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючою (РРС) або первинно прогресуючою (ППРС) формами розсіяного склерозу.[1]

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ОКРЕВУС®

Склад: 1 флакон (10 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 300 мг (30 мг/мл) окрелізумабу.**Форма випуску.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A36. **Фармакологічні властивості.** Окрелізумаб є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом, дія якого спрямована проти В-клітин, які експресують CD20. Точний механізм, шляхом якого окрелізумаб чинить терапевтичні ефекти при розсіяному склерозі, невідомий, однак передбачається, що механізм дії полягає у зв'язуванні з CD20, рецептором, присутнім на поверхні пре-В- і зрілих В-лімфоцитів. Після зв'язування з цим рецептором на клітинній поверхні В-лімфоцитів окрелізумаб призводить до антитілозалежного клітинного цитолізу і комплемент-опосередкованого лізису. **Показання до застосування.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою або первинно прогресуючою формами розсіяного склерозу. **Протипоказання.** Активна інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (ВГВ). Реакції на інфузію препарату Окревус®, що загрожують життю, в анамнезі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями в дослідженнях рецидивуючого розсіяного склерозу (частота ≥10%) були інфекції верхніх дихальних шляхів та інфузійні реакції. Найбільш частими побічними реакціями в дослідженні первинно прогресуючого розсіяного склерозу (частота ≥10%) були інфекції верхніх дихальних шляхів, інфузійні реакції, інфекції шкіри та інфекції нижніх дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Розчин препарату Окревус® для внутрішньовенної інфузії готується шляхом розведення лікарського засобу в інфузійному пакеті, що містить 0,9% розчину хлориду натрію для ін'єкцій, до досягнення концентрації препарату приблизно 1,2 мг/мл. Препарат Окревус® слід вводити під ретельним спостереженням досвідченого медичного персоналу за умови доступу до належної медичної допомоги при виникненні тяжких реакцій, таких як серйозні інфузійні реакції. Початкова доза — 300 мг у 250 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії. Другу дозу 300 мг у 250 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії вводять через 2 тижні. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 30 мл/годину, підвищувати на 30 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально — 180 мл/годину, тривалість — 2,5 годин або більше. Наступні дози — 600 мг у 500 мл у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 6 місяців. Слід спостерігати за станом пацієнта протягом щонайменше однієї години після закінчення інфузії. Швидкість і тривалість інфузії: почати з 40 мл/годину, збільшувати на 40 мл/годину кожні 30 хвилин, максимально — 200 мл/годину, тривалість — 3,5 годин або більше. **Особливості застосування.** Перед початком кожної інфузії препарату Окревус® слід перевірити, чи є у пацієнта активні інфекції. У разі наявності активної інфекції введення препарату Окревус® слід відтермінувати до одужання від інфекції. З метою подальшого зменшення частоти і тяжкості інфузійних реакцій слід проводити премедикацію за допомогою 100 мг метилпреднізолону (або еквівалентного кортикостероїду) внутрішньовенно приблизно за 30 хвилин до початку кожної інфузії, премедикацію антигістамінними препаратами (наприклад, дифенгідраміном) слід проводити приблизно за 30–60 хвилин до початку кожної інфузії. Можна також розглянути питання про призначення додатково жарознижувальних засобів (наприклад, ацетамінофену). **Умови відпуску.** За рецептом. **Термін придатності.** 18 місяців. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 °С до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Приготовлений розчин зберігати протягом 24 годин при температурі від 2 °С до 8 °С та 8 годин при кімнатній температурі. **Упаковка.** По 10 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі. По одному флакону в картонній коробці.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація про препарат Окревус® міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу (затверджена Наказом МОЗ України № 1049 від 04.09.2017. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16278/01/01 від 04.09.2017).
Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Окревус®.
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Виробник: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, 4303, Кайсераугст, Швейцарія. За повною інформацією звертайтесь до ТОВ «Рош Україна»: 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 33, 3–4-й поверхи.
Тел.: (044) 354-30-40, факс (044) 354-30-41.

Вірус JC — вірус Джона Каннінгема.
* Підшкірні ін'єкції інтерферону бета-1а 44 мкг 3 рази на тиждень.
** Після початкової дози у вигляді двох інфузій по 300 мг на 1-й та 15-й день.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Окревус®. Наказ МОЗ України № 1049 від 04.09.2017. Реєстраційне посвідчення № UA/16278/01/01.
2. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234.
3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β-1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med. 2016. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1601277/suppl_file/nejmoa1601277_appendix.pdf.

UA.OCR.17.008

OCREVUS®
окрелізумаб 300 МГ/10 МЛ В/В ІНФУЗІЯ

Захворювання екстрапірамідної системи:

2-3 листопада в м. Києві відбулася IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання екстрапірамідної системи: клініка, діагностика, лікування», присвячена 45-річчю від дня заснування відділу екстрапірамідних захворювань нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Організаторами заходу виступили Національна академія медичних наук України, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київське міське науково-практичне товариство неврологів ім. проф. М.Б. Маньковського, ГО «Міжнародна академія медичної освіти».

Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова є однією з провідних вітчизняних науково-практичних медичних установ, що має багатий досвід і визнання в розробці комплексної проблеми старіння. Наукові напрацювання провідних учених інституту, в тому числі щодо діагностики й лікування захворювань екстрапірамідної системи та координації експериментальної медико-біологічної, клінічної й соціально-гігієнічної роботи, що проводиться із зазначеної проблеми в різних наукових і практичних вітчизняних колективах, відомі не лише в Україні. Науковий заклад є організатором низки українських асоціацій, у тому числі Асоціації хворих на паркінсонізм, яка в 1997 році прийнята до Європейського союзу паркінсонізму (EPDA). Тож інтерес до конференції набув міжнародного масштабу.

Голова оргкомітету конференції, керівник відділу екстрапірамідних захворювань нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», доктор медичних наук, професор Ірина Миколаївна Карабань визначила основні наукові напрями, які обговорювали під час конференції:

– історія вивчення хвороби Паркінсона (ХП) і рухових порушень;
– ранні біомаркери ХП;
– клінічний поліморфізм ХП;
– сучасні технології нейромодуляції в лікуванні ХП;
– можливості персоналізованої фармакотерапії ХП;
– реабілітація рухових порушень;
– інноваційні підходи до лікування рухових порушень;
– нові генетичні та клітинні технології при рухових порушеннях;
– методи нейрохірургічної корекції екстрапірамідних порушень;
– немедикаментозна терапія ХП та інших екстрапірамідних порушень.

Головуючими на конференції були авторитетні спеціалісти в галузі геронтології: академік НАМН України В.В. Безруков, професор В.Б. Шатило, професор І.М. Карабань. До організаційного комітету конференції увійшли доктор медичних наук І.В. Богданова (ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків), член-кореспондент НАМН України, професор Л.А. Дзяк (ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»), професор І.М. Карабань, професор Н.В. Литвиненко (ВНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава), професор С.П. Московко (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова), кандидат медичних наук Я.Є. Саноцький (Львівська обласна клінічна лікарня), професор Т.М. Слободін (Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ).

До секретаріату увійшли кандидат медичних наук Н.В. Карасевич і кандидат медичних наук С.А. Крижановський (ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»).

У рамках конференції відбулися засідання з інтерактивною методикою викладання, а також проведено теоретичні та практичні майстер-класи під керівництвом видатних учених з України, Естонії, Російської Федерації, Ізраїлю.

У перший день роботи наукового форуму його учасників привітали академік НАМН України, президент Національної академії медичних наук України В.І. Цимбалюк, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», академік НАМН України В.В. Безруков. Саме він разом із членом-кореспондентом НАМН України, професором Л.А. Дзяк, професором Pille Taba (Університет Тарту, Естонія) стали головуючими на першому засіданні, присвяченому актуальним питанням діагностики та лікування захворювань екстрапірамідної системи.

Обговорення та дискусії під час засідання велися, зокрема, навколо таким тем: «ХП: рубежі епохи та сучасні досягнення» (І.М. Карабань), «Нові діагностичні критерії ХП і практичні аспекти лікування» (Pille Taba), «Від фенотипової гетерогенності ХП до особливостей терапії» (Т.М. Слободін), «Мітохондріальна дисфункція як біомаркер поліорганної патології при ХП» (К.В. Розова, І.М. Маньковська, Н.В. Карасевич, І.М. Карабань, ДУ «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України», ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ), «Особливості порушення дрібної моторики та їх корекція на ранній стадії ХП» (І.В. Богданова, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків).

Ці доклади засвідчили, що українські вчені-неврологи розробляють усі можливі напрями вдосконалення лікування ХП, включаючи втілення сучасних рекомендацій у реальну практику, пошук нових біомаркерів уражень органів при ХП, використання немедикаментозних методів терапії тощо.

Наступне засідання конференції розпочалося з виступу професора кафедри неврології Російської медичної академії неперервної професійної освіти, керівника Центру екстрапірамідних захворювань МОЗ РФ О.С. Левіна, який розповів про нейромедіаторний підхід до персоніфікованої терапії ХП.

Цікавим і корисним для учасників форуму став досвід Ізраїлю в застосуванні інгібіторів МАО-Б у лікуванні ХП, яким поділилася Тетяна Гуревич (Tel-Aviv Medical Center, Movement Disorders and Parkinson Disease Unit).

Із доповіддю про критерії застосування в поетапному лікуванні ХП стратегії леводопа-терапії виступив С.П. Московко (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова).

Цікавими для слухачів стали лекції Я.Є. Саноцького (Львівська обласна клінічна лікарня) на тему: «Марганцева енцефалопатія: 11-річний досвід спостереження» та С.А. Крижановського (Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України) на тему: «Електроенцефалографічні маркери змін функціонального стану мозку при ХП».

Фіналом першого дня роботи конференції стало проведення майстер-класів від Т.Ю. Гуревич та І.М. Карабань щодо акцентів і глісандо в комплексній патогенетичній терапії ХП, обговорення доповідей, дискусії щодо окремих їхніх аспектів, спілкування з експертами.

Наступного дня корисну інформацію учасникам конференції запропонував професор К.Р. Костюк (ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова

нові сходинки в діагностиці та лікуванні

НАМН України», м. Київ) на тему «Сучасні аспекти, стан і перспективи нейрохірургічного лікування екстрапірамідних порушень в Україні».

Актуальною проблемою для людей, які страждають на ХП, є порушення нічного сну та підвищення денної сонливості. Тому непересічним був інтерес до лекції на цю тему, котру підготували до конференції професори М.М. Яхно та М.Р. Нодель (Перший Московський державний медичний університет ім. І.М. Сєченова, Клініка нервових хвороб ім. А.Я. Кожевнікова, Росія). Так само жваво обговорювалася й тема генетики ХП та інших нейродегенеративних захворювань, яку запропонував старший науковий співробітник О.К. Коляда (Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України). Кандидат медичних наук Н.В. Карасевич представила дані щодо сучасних аспектів діагностики та лікування синдрому неспокійних ніг.

Засідання завершилося майстер-класом щодо немедикаментозних методів лікування ХП, які сьогодні є науково обґрунтованими й визнаними у світі, та показовим сеансом данс-терапії під керівництвом професора І.М. Карабань і кандидата медичних наук Н.В. Карасевич. Танцювальний виступ людей, які живуть із ХП, викликав сльози на очах присутніх. Безперечно, чуйність, уважне ставлення, зоровий і фізичний контакт, підтримка та розуміння, які властиві сеансам данс-терапії, мають виняткове важливий лікарський, психологічний і соціальний ефекти, й сьогодні танцювально-рухова терапія є одним із напрямів у нейрореабілітації пацієнтів, який активно розвивається.

У країнах Європи (Німеччина, Австрія тощо) та в США існують підрозділи Асоціації данс-терапії, на сайтах яких розміщена інформація про застосування танцювально-рухової терапії при ХП.

Із листопада 2014 року на базі Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова організовано данс-клас для пацієнтів з екстрапірамідною патологією. Фахівці підбирають вправи, що корегують руховий дефіцит пацієнтів.

У процесі застосування данс-терапії спеціалісти переконалися, що цей метод допомагає подолати одну з найтяжчих психологічних проблем нашого часу – депресію, котра дуже часто супроводжує ХП. Депресія з'являється в тому числі через взаємну непристосованість суспільства та хворих. Лікарі намагаються налаштувати довіру між пацієнтом і тренером. Вибудовування відносин підтримки та розуміння – один із найважливіших аспектів проведення сеансів данс-терапії. Допомога полягає в постійному зоровому, фізичному контакті, контролі за успіхами в подоланні недуги. Соціальний ефект проявляється в роботі в групі, спілкуванні, занятті спільною справою. Спостереження за хворими дають змогу з оптимізмом розглядати танцювально-рухову терапію як засіб немедикаментозного впливу при ХП на будь-яких стадіях перебігу захворювання. Тому інтерес до досвіду українських учених у використанні данс-терапії серед учасників конференції був великий.

На заключному, четвертому, засіданні конференції головували член-кореспондент НАМН України, професор Л.А. Дзяк, професор О.С. Левін, професор І.М. Карабань. Науковці запропонували до обговорення та обміну досвідом такі напрями:

«Клінічна гетерогенність ХП і новий підхід до виділення її стадій» (О.С. Левін), «Коморбідний профіль у хворих на ХП» (Л.А. Дзяк), «Сучасні можливості нейровізуалізації при ХП та інших нейродегенеративних захворюваннях» (З.З. Рожкова, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», медична клініка «Борис»), «Сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування бокового аміотрофічного склерозу» (О.А. Мяловицька, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ).

У фінальній частині конференції заключне слово було надано авторитетним експертам із проблеми діагностики та лікування ХП в Україні. До учасників медичного форуму звернулися І.М. Карабань, І.В. Богданова, Л.А. Дзяк, Т.М. Слободін, Н.В. Литвиненко, С.П. Московко, Н.В. Карасевич, Я.Є. Саноцький.

«Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини в розумінні патогенезу захворювань і розширення можливостей терапії, лікування пацієнтів із паркінсонізмом сьогодні парадоксально є більш складною задачею, ніж кілька десятиліть тому, – наголошували експерти. – Постійне уточнення та оновлення наших знань про нейрохімію мозку в нормі та при патології потребує дедалі тонших підходів до регулювання й корекції нейродегенеративних процесів, у зв'язку з чим лікування в міру вдосконалення стає дедалі більш філігранним, справжнім мистецтвом лікаря. Тому важливість подібних зборів науковців із різних країн, які обмінюються досвідом, дискутують, разом шукають і знаходять відповіді на численні запитання щодо сучасних підходів у діагностиці й лікуванні таких захворювань, важко переоцінити».

У рамках конференції відбулася ще одна непересічна та довгоочікувана подія – презентація видання «Рекомендації щодо діагностики та лікування ХП» (Київ, 2017), що має всі підстави стати настільною книжкою для лікарів різних напрямів, які займаються проблемою ХП.

«Лікування ХП – процес творчий, сугубо індивідуалізований, що вимагає від лікаря високого професійного рівня та уважного ставлення до кожного з пацієнтів. Розглянуті на конференції результати наукових досліджень, напрацювання та пропозиції щодо впровадження їх у практичну діяльність у різних напрямах діагностики й лікування захворювань екстрапірамідної системи нададуть можливість підвищити рівень допомоги населенню України, котре страждає на такі поки що невиліковні недуги, як ХП, покращити якість їхнього життя, підвищити рівень відновлення працездатності та забезпечити ефективне використання ресурсів галузі охорони здоров'я», – наголосила, оцінюючи результати конференції, голова оргкомітету, професор Ірина Миколаївна Карабань.

Колектив медичної газети «Здоров'я України» вітає співробітників відділу екстрапірамідних захворювань нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» з визначною датою – 45-річчям створення відділу! Результати вашої праці свідчать про те, що в нашій медицині зберігаються найкращі традиції та принципи, які завжди визначали особливість цієї галузі науки. Небайдужість, ентузіазм, працьовитість, цільність – ці якості колись дали українським лікарям змогу пережити найтяжчі роки. Ми віримо, що сьогодні, коли медична спільнота знов стикається з труднощами, нерозумінням, недостатньою увагою з боку влади, їй усе ж таки вдасться вистояти та вкотре довести, що людяність і бажання робити щось незвичайне завжди залишатимуся характерними рисами українського лікаря. Пацієнти з ХП, які танцюють, малюють, намагаються робити нові відкриття в житті, – найкращий доказ того, що наші надії не марні, адже цим хворим пощастило зустрітися зі справжніми Лікарями у своєму житті.

Підготувала ***Людмила Онищук***

Когнітивні розлади у структурі неврологічних і психічних захворювань

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (10-12 березня, м. Яремче)

Когнітивні розлади (КР) супроводжують багато психічних і неврологічних захворювань, зокрема депресію, деменцію, інсульт. КР обтяжують перебіг основного захворювання та зумовлюють десоціалізацію пацієнтів. Утім, КР на ранніх етапах розвитку, як правило, добре піддаються корекції. Тож своєчасне проведення терапії, направленої на покращення когнітивної функції, дасть змогу полегшити перебіг основного неврологічного чи психічного захворювання й уникнути серйозніших проблем.

Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук Михайло Михайлович Орос під час доповіді приділив значну увагу клініко-діагностичним аспектам КР при депресії й окреслив підходи до їх лікування та профілактики.

Депресія – це комплекс взаємопов'язаних емоційних, фізичних і когнітивних симптомів. Діагностичними критеріями депресії є наявність ≥5 характерних симптомів протягом останніх 2 тиж: 1) депресивний (знижений) настрій протягом більшої частини дня; 2) втрата інтересу та задоволення життям; 3) зменшення чи збільшення маси тіла; 4) безсоння чи сонливість; 5) психомоторне збудження чи загальмованість; 6) утомлюваність; 7) відчуття власної неповноцінності чи провини; 8) складнощі з концентрацією думок; 9) суїцидальні ідеї, повторні думки про смерть.

Згодом до перелічених симптомів приєднуються інші прояви депресії – постійне відчуття втоми, головний біль, розлади травлення тощо. Під час порушення сприйняття позитивних і негативних емоцій, їх аналізу й запам'ятовування формується ангедонія (втрата здатності переживати радість) – один з обов'язкових проявів депресивного розладу. Рано чи пізно в пацієнта з депресивним розладом розвиваються КР – труднощі з концентрацією уваги, прийняттям рішень, плануванням, швидкістю мислення, погіршення пам'яті тощо.

Сьогодні встановлено патогенетичний взаємозв'язок між депресію та КР. Пацієнти, в яких виявлено початкові прояви когнітивного дефіциту, мають значно вищий ризик розвитку депресії (R.L. Ownby et al., 2006). З іншого боку, депресія іноді може бути раннім симптомом або передумовою виникнення КР. В одному з клінічних досліджень було показано, що частота КР у пацієнтів із депресією становить 23%; при цьому КР спостерігалися впродовж значного періоду (94% від тривалості депресивного епізоду) та в 44% випадків залишалися в період ремісії (Guy M. Goodwin, 2015).

Лектор зауважив: у Діагностичному й статистичному керівництві з психічних розладів 5-го видання (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition – DSM-5), який було розроблено експертами Американської психіатричної асоціації відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), зазначено, що знижена здатність думати чи концентруватися та складнощі з прийняттям рішень є визначальними симптомами депресивного епізоду.

Слід ураховувати, що часто пацієнти сприймають депресію як початок КР, що створює складнощі в диференціації депресії та когнітивної дисфункції як окремих станів. Здебільшого хворі описують свої КР як порушення уваги (складно зосередитися, втрачається хід думки), пам'яті (немає короткотривалої пам'яті, забудькуватість), психомоторної швидкості (апатія, сповільнення рухів) і виконавчих функцій (втрата впевненості, нерішучість, нездатність виконати кілька завдань).

Під час діагностичного пошуку критеріїв депресії лікар може стикнутися з такими труднощами в диференціації діагнозу: 1) розмежування депресії, що є синдромом психічного захворювання, та проявів фізіологічного смутку як відповіді на життєві негаразди (втрата близьких людей, соціальна невлаштованість тощо); 2) диференціація соматичних проявів депресії з власне соматичною патологією; 3) вирішення питання про первинність або вторинність депресії у хворих із хронічною соматичною патологією; 4) розмежування симптомів депресії від проявів деменції в пацієнтів похилого віку.

Останнє питання – аспекти диференційної діагностики депресії та деменції, що починаються з розвитку когнітивної дисфункції, – професор М.М. Орос розглянув докладніше. КР часто є першими проявами не тільки депресії, а й деменції, тож перед лікарями постає запитання: провісниками якого захворювання є ці симптоми в конкретного пацієнта? Відомо, що в 30-50% осіб із деменцією спостерігаються різні симптоми, котрі можна розцінювати як прояви депресії. При цьому в 25-30% пацієнтів із депресією, особливо похилого віку, діагностують «псевдодеменцію» (пов'язану з депресією когнітивну дисфункцію).

Прояви КР при хворобі Альцгеймера та депресії дуже схожі, але їх можна віддиференціювати, якщо пам'ятати про деякі особливості КР у пацієнтів із цими захворюваннями. Для хвороби Альцгеймера характерним є погіршення симптомів, що прогресує; скарги на порушення пам'яті зазвичай відсутні, а її оцінювання за допомогою різноманітних тестів дає негативні результати; інколи спостерігається порушення сну; орієнтація в просторі значно знижена. При депресії ситуація діаметрально протилежна: симптоми КР не прогресують, але вони непокоять хворих; окрім того, їх можна оцінити шляхом тестування (А.Є. Дубенко, 2012).

Лектор зазначив, що застосування різноманітних шкал для оцінювання ступеня виразності й взаємозв'язку депресії та деменції не завжди є можливим і доцільним. Поєднання декількох методик або їх адаптація до можливостей пацієнтів похилого віку нерідко є проблемою під час проведення психодіагностичного обстеження в таких хворих. Застосування значної кількості методик стомлює пацієнтів, що, з одного боку, може призвести до отримання хибнопозитивних результатів, а з другого – навіть погіршити стан хворого. Тому доцільно використовувати тест на заміну цифр символами (DSST – Digit Symbol Substitution Test). Цей оригінальний тест призначений для оцінювання уваги, швидкості психомоторних і виконавчих функцій. Він має 100 квадратів, які пацієнти намагаються максимально заповнити без жодного пропуску протягом 90 с (E.O. Lichtenberger et al., 2009).

Лікувальна тактика щодо КР у пацієнтів із депресією та деменцією потребує мультимодального підходу й передбачає модифікацію способу та режиму життя, застосування медикаментозної терапії, в тому числі й препаратів із нейротрофічними та нейропротекторними властивостями, а також психотерапії. Відомо, що регулярна фізична активність покращує когнітивні функції у хворих із помірними КР і деменцією, сприяє нейропластичності та модулює імунну систему (знижується рівень прозапальних цитокінів TNF-α та IL-b у гіпокампі).

Що стосується медикаментозної терапії, то одноразовий курс прийому антидепресантів приводить до значного (вдвічі) зменшення вираженості симптоматики депресивного розладу тільки в 54% хворих. При послідовному застосуванні різних препаратів період ремісії наставав у 50-65% пацієнтів. Слід зауважити, що використання психотерапії як додаткового методу лікування помітно підвищує його загальну результативність, але кардинальних зрушень не забезпечує. Психотерапія хронічної депресії приводить до ремісії в 32% випадків, тоді як комбінація психотерапії з антидепресантами – в 48% випадків (P. Cuijpers et al., 2013).

При лікуванні депресії з деменцією перевагу слід віддавати антидепресантам без холінолітичного ефекту, до яких належать: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, мелатонінергічні препарати, тетрациклічні й атипові трициклічні антидепресанти.

Також виокремлюють групу прокогнітивних антидепресантів, представниками яких є флувоксамін, бупропіон і циталопрам. Флувоксамін є агоністом сигма-1-рецепторів і впливає на вербальну та невербальну пам'ять. Циталопрам сприяє підвищенню швидкості реакції та покращує розпізнавання різноманітних стимулів. Застосування бупропіону доцільне при депресії з дефіцитом уваги, але протипоказане пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі у зв'язку з підвищенням епілептичної активності кори головного мозку (W. Daviss, 2008; I. Hindmarch et al., 2010; P. Cowen et al., 2013). Слід зазначити, що в пацієнтів із КР і вираженою апатією препаратом вибору є психостимулятор метилфенідат.

Проте жоден антидепресант із прокогнітивною дією не забезпечує впливу на весь спектр когнітивних порушень. Окрім того, ефективна корекція КР неможлива без застосування додаткових засобів, які мають цілеспрямовану дію. Отже, очевидна необхідність застосування комбінованого підходу в лікуванні пацієнтів із КР. Зокрема, ефективним є використання препарату Актовегін, який має виразні нейропротекторні та нейротрофічні властивості.

На сьогодні накопичений великий позитивний досвід використання в клінічній практиці препарату Актовегін у хворих із КР на тлі різноманітних захворювань. Препарат має також переконливу доказову базу щодо лікування КР. Так, у міжнародному 12-місячному мультицентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ARTEMIDA продемонстрована ефективність терапії Актовегіном у пацієнтів із постінсультними КР. Уперше результати цього дослідження були представлені на Першому конгресі Європейської академії неврології в м. Берлін (Німеччина) у 2015 році та згодом були опубліковані в журналі Stroke (DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014321).

У дослідженні взяли участь 503 пацієнти з 36 центрів у трьох країнах. Терапію Актовегіном проводили впродовж півроку за такою схемою: основна група (n=248) отримувала Актовегін у дозі 2000 мг/добу внутрішньовенно до 20 днів, у подальшому – перорально 1200 мг/добу; контрольна група (n=255) – плацебо внутрішньовенно до 20 днів, у подальшому – плацебо перорально. Період спостереження становив наступні 6 міс. Наприкінці періоду терапії було достовірно підтверджено зменшення когнітивного дефіциту за шкалою ADAS-Cog+. А через рік від розвитку інсульту спостерігали більш виражене покращення когнітивних функцій у пацієнтів, які отримували Актовегін, порівняно з плацебо.

Отже, наявність КР у пацієнтів із неврологічними та психічними захворюваннями зумовлює необхідність застосування додаткової патогенетичної терапії, спрямованої на покращення когнітивної функції.

Включення препарату Актовегін у комплексну схему лікування пацієнтів із КР не тільки дасть змогу сповільнити прогресування когнітивного дефіциту, а й спричинить його певний регрес, що, у свою чергу, забезпечить покращення соціальної адаптації та зменшить ступінь інвалідизації хворих.

Підготувала ***Людмила Онищук***

Стаття друкується за сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/AVG/1217/0141

Формирование современной системы психосоциальной реабилитации: опыт Литвы

Реформирование службы психиатрической помощи в Украине является актуальной проблемой, тем более сегодня, когда данный процесс запущен в системе здравоохранения в целом. В связи с этим важным является знакомство с опытом реформирования психиатрической помощи в других странах. Директор Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, доктор медицинских наук Ирина Яковлевна Пинчук в беседе с нашим корреспондентом рассказала об опыте Литвы в области реформирования системы оказания психиатрической помощи населению.

И.Я. Пинчук

Ирина Яковлевна, чем привлекателен опыт Литвы в реформировании системы психиатрической помощи?

– Литва – одна из стран постсоветского пространства, которой пришлось пройти через ряд сложных преобразований для того, чтобы приблизиться к европейским стандартам во всех сферах жизни общества. Литва не располагала теми финансовыми возможностями, которые имеются у стран Западной Европы с хорошо развитой экономикой. Необходимость жесткой экономии в процессе осуществления реформ – то, с чем сталкивается сегодня и Украина. Несмотря на трудности и довольно ограниченные финансовые возможности, в Литве удалось преобразовать систему здравоохранения в целом и службу психиатрической помощи в частности. Особенный интерес вызывает налаженная работа системы психосоциальной реабилитации, ведь изменения в подходах к лечению психических заболеваний, возможности современной медикаментозной терапии, общественная ориентированность психиатрии определяют необходимость максимальной социализации пациентов психиатрического профиля. Это возможно только при наличии эффективной системы психосоциальной и профессиональной реабилитации пациентов.

Знакомство со стационарной и амбулаторной службой психического здоровья, системой ее финансирования и, самое главное, с устройством системы психосоциальной реабилитации в Литве состоялось в июне 2017 г.

Какова современная структура различных уровней психиатрической помощи в Литве?

– Первичная психиатрическая помощь в Литве осуществляется на уровне:

1) центров психического здоровья (всего 108 центров);

2) семейных врачей, работающих в команде с психиатрами и психологами.

Сеть центров психического здоровья создавалась в период 1997-2007 гг., и сегодня штат каждого центра включает мультидисциплинарную команду, состоящую из психиатров, психологов, медсестер, социальных работников. Основные услуги этих центров обеспечиваются системой медицинского страхования.

Центры психического здоровья выполняют по сути функции психоневрологических диспансеров.

Вторичный уровень психиатрической помощи включает амбулаторное и стационарное звенья:

1) консультационные центры (в крупных городах – психиатрические диспансеры);

2) дневные стационары в поликлиниках (с 2012 г. функционируют 40 таких стационаров);

3) психиатрические больницы.

В Литве использовали мировой опыт реформирования системы психиатрической помощи, заключающийся в сокращении количества коек в крупных психиатрических больницах и развитии альтернативных служб в сообществе – общественно ориентированной психиатрии. В настоящее время в стране созданы 8 психиатрических отделений на базе соматических больниц, а также дневные стационары в психиатрических больницах. Кроме того, работают центры для наркозависимых пациентов (стационары и амбулатории). При этом количество коек в психиатрических стационарах сократилось. Таким образом, прослеживается четкая тенденция к сокращению времени пребывания пациентов в психиатрических стационарах и их нахождения вне социума. Психиатрические больницы и отделения получают оплату из больничных касс, и ее величина зависит от диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Средняя продолжительность лечения в психиатрическом отделении, оплачиваемая больничной кассой, составляет 30 дней.

Безусловно, существует контингент пациентов, которые нуждаются в оказании психиатрической помощи на уровне третичного звена (больные шизофренией – кататонической, фебрильной; пациенты с расстройствами пищевого поведения). Отмечу, что разделение на уровни оказания психиатрической помощи происходит не по организационной структуре, а по уровню услуг. Так, услуга третичного уровня может быть организована на вторичном уровне – в психиатрическом стационаре или соответствующем отделении соматической больницы.

В Литве функционируют 22 психоневрологических интерната, в которых больные с потребностью в постоянном наблюдении и лечении находятся почти до конца жизни.

Обслуживание пациентов в таком интернате оплачивается Министерством труда и социальной политики. Сумма на одного пациента составляет 500 евро в месяц; при этом на лечение выделятся 3% от всех средств.

Каковы успехи Литвы в создании системы психореабилитации?

– Сегодня Литва находится на пути создания такой системы. Еще многое предстоит сделать, но то, что уже внедрено в практику, заслуживает внимания. Услуги в виде применения ранних моделей психореабилитации разработаны пока только для детей с отклонениями в умственном развитии. Для взрослых с ограниченными умственными способностями или психическими недостатками реабилитационные услуги доступны только в отдельных больницах. Однако уже сегодня существует опыт поддержки центров психосоциальной и профессиональной реабилитации пациентов психиатрического профиля на уровне муниципалитетов.

Например, успешно работает Вильнюсский центр психосоциальной реабилитации – RASTIS.

В центре создана мультидисциплинарная команда, в которую вошли психиатры, эрготерапевты, физиотерапевты, психологи, массажисты, педагоги, владеющие техникой психоэдукации, социальные работники и другие специалисты. Для Украины совершенно новым моментом является наличие в команде кейс-менеджера (case-manager), который составляет план реабилитации пациента с учетом рекомендаций членов команды. В самом названии – case-manager – кроется основной принцип работы в таких центрах, а именно ведение случая, то есть новый план действий разрабатывается при каждом поступлении пациента, независимо от того, первичное это поступление или нет.

Стандартный курс стационарной психосоциальной реабилитации в центре составляет 15 дней, за этот период пациент должен получить 50 ч реабилитации. В начале и в конце курса реабилитации обязательно осуществляется оценка состояния пациента. После этого предусматривается прохождение амбулаторной реабилитации в течение 40 дней (50 ч); при этом часть посещений пациент оплачивает самостоятельно. В случаях необходимости более длительного курса реабилитации пациент проходит ее на протяжении 90 дней (100 ч; 25 посещений пациент оплачивает самостоятельно).

В качестве критериев при выборе вида реабилитации – стационарной или амбулаторной – используют: 1) диагноз; 2) уровень по шкале глобального функционирования – GAF (20-40 баллов – амбулаторная реабилитация; 40-60 – стационарная).

Психосоциальная реабилитация проводится по методике комплексной реабилитации, разработанной Jean Pierre Wilken. Данная методика широко используется в Нидерландах, Бельгии, Дании, Эстонии и других странах и ориентирована на формирование партнерских отношений с пациентом, а также на различные формы поддержки пациента и его окружения. Методика позволяет не только восстановить пациентов после острых состояний, но и вернуть их к прежней деятельности. Мы беседовали с пациентами, проходившими курсы психосоциальной реабилитации, и убедились, что даже те из них, кто годами лечился от тяжелых депрессивных или тревожных расстройств и был надолго выключен из нормальной жизни, получали новый шанс полноценно жить в социуме и работать благодаря психосоциальным мероприятиям и психообразованию.

Еще одна важная функция реабилитационных центров – помощь в приобретении профессии. В такой центр пациент может быть направлен не только специалистом стационара или центра психического здоровья, но и специалистом из центра занятости (в случае установления наличия психического заболевания).

На одного пациента, нуждающегося в профессиональной реабилитации, биржа труда выделяет стипендию (порядка 240 евро в месяц), которая покрывает также оплату труда преподавателей. В реабилитационных центрах не только помогают приобрести профессию – пациенты занимаются спортом, танцами, музыкой, обучаются борьбе со стрессом. Работают также группы самопомощи, в которых модераторами являются бывшие пациенты. Длительность пребывания в таких центрах – не менее 6 мес. Очень важно, что в результате пациенты не просто формально получают какие-то профессиональные навыки – они не остаются впоследствии один на один в непривычной ситуации. В процессе реаб илитации практикуются посещения потенциальных рабочих мест, знакомства с работодателями. После начала трудовой деятельности пациенты могут приходить в центры для консультаций в течение 6 мес. Порядка 50-60% пациентов получают работу после курсов профессиональной реабилитации, и часть из них со временем ищут лучшую работу.

Следует отметить, что государство поддерживает профессиональную реабилитацию пациентов психиатрического профиля не только путем финансирования таких центров, но и путем предоставления льгот и субсидий их работодателям.

Осуществляется ли в Литве государственное финансирование центров психосоциальной и трудовой реабилитации?

– Первые 10 лет центр RASTIS в Вильнюсе работал как грантовый проект, в последующем в его финансировании принимал участие муниципалитет, а последние 2 года осуществляется государственная поддержка. Кроме того, специалисты центра участвуют в государственном образовательном проекте и обучают специалистов центров психического здоровья, принимая таким образом участие в финансовом обеспечении учреждения.

Насколько реальным, на Ваш взгляд, является создание таких центров в Украине в ближайшее время?

– Это вполне реально – у нас есть для этого знания и опыт. Но для того, чтобы начать формирование системы психосоциальной и трудовой реабилитации пациентов с психическими заболеваниями в Украине, необходимы большое желание специалистов и определенная поддержка на местах. Нам предстоит изменить отношение психиатров к реабилитации, а также воспитать в обществе чувство социальной ответственности.

Важно понимать также, что в психосоциальной и профессиональной реабилитации сегодня нуждаются не только пациенты с установленными психическими заболеваниями. В наше время в реабилитации нуждаются люди, которые никогда не обращались к психиатру, но имеют значительные трудности с адаптацией в социуме и на рабочих местах. В Вильнюсском реабилитационном центре работает новая программа, направленная именно на таких людей. Возникла данная программа в связи с высокой частотой суицидов, и муниципалитет осуществляет ее финансовую поддержку.

Конечно же, необходимо и внимание власти к данной проблеме, осознание, что укрепление психического здоровья людей сегодня является одним из важных условий развития экономики страны. В развитых странах каждый год запускаются в работу все новые программы, направленные на борьбу с суицидами, зависимостями, стрессом. Общим для таких проектов мог бы стать слоган «Ты не один». Сегодня министр здравоохранения Литвы Аурелиюс Верига активно участвует в борьбе с алкоголизмом и пропагандирует здоровый образ жизни. В стране создана государственная организация «Бюро общественного здоровья». В Украине следует развивать это направление, несмотря на существующие экономические трудности, и делать это следует сегодня, используя богатый мировой опыт, потому что завтра мы безнадежно отстанем даже от стран Восточной Европы и наверстать упущенное будет крайне трудно.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

міорикс®

циклобензаприн ER

Перший циклобензаприн в Україні[1]

Єдиний міорелаксант у формі уповільненого вивільнення[1]

1 капсула раз на добу[2]

Свобода рухів
БЕЗ КОМПРОМІСІВ!*

Діюча речовина: cyclobenzaprine hydrochloride. **Склад:** 1 капсула містить 15 мг або 30 мг циклобензаприну гідрохлориду. **Лікарська форма:** капсули пролонгованої дії тверді. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти. Інші міорелаксанти центральної дії. **Показання:** усунення м'язового спазму, що супроводжується гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату, як доповнення до режиму обмеженої фізичної активності та лікувальної фізкультури. Поліпшення проявляється усуненням м'язових спазмів та пов'язаних з ними ознак і симптомів, а саме: болю, підвищеної чутливості та обмеження руху. **Протипоказання:** реакції гіперчутливості до будь-якого компонента препарату; одночасне застосування з інгібіторами моноамінооксидази або протягом 14 днів після їх відміни; під час фази відновлення після гострого інфаркту міокарда та за наявності порушень серцевого ритму та провідності, включаючи блокади, або застійної серцевої недостатності; гіпертиреоз. **Фармакологічні властивості:** циклобензаприн знімає спазм скелетних м'язів локального походження, не впливаючи на функцію м'язів. **Побічні реакції:** сухість у роті, запаморочення, втома, запор, нудота, диспепсія та сонливість. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Такеда Фарма Сп. з о.о., Польща. **Р. П. МОЗ України:** UA/14641/01/01, UA/14641/01/02 від 21.09.2015. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

* Без компромісів між ефективністю[3], профілем безпеки[4] і зручністю застосування[2]. ER (extended release) — уповільнене вивільнення.

1. За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 13.09.2017, http://www.drlz.com.ua/ 2. Інструкція для медичного застосування препарату Міорикс®. 3. See S. et al. Choosing a Skeletal Muscle Relaxant. Am Fam Physician. 2008;78(3): 365-370. 4. Malanga G.A. et al. (2009) Cyclobenzaprine ER for muscle spasm associated with low back and neck pain: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of identical design. Current Medical Research and Opinion, 25:5;1179-1196.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/MRX/0917/0001

M. Darwish, E.T. Hellriegel, США

Фармакокінетичний профіль циклобензаприну подовженого вивільнення

Циклобензаприн – релаксант скелетних м'язів (міорелаксант) із доведеною ефективністю в полегшенні м'язового спазму, що супроводжується гострими больовими відчуттями з боку опорно-рухового апарату. Точний механізм дії препарату не відомий; вважається, що він діє центрально на стовбур головного мозку, зменшуючи тонічну соматичну рухову активність γ- та α-мотонейронів.

Циклобензаприн негайного вивільнення (ЦНВ) застосовують у дозі 5-10 мг 3 рази на добу. За такого режиму прийому побічні ефекти, зокрема сонливість або седація, можуть обмежувати користь цього препарату в клінічній практиці.

2007 року була впроваджена нова лікарська форма циклобензаприну – капсули з подовженим вивільненням. Технологія доставки забезпечує ранню системну експозицію, одночасно запобігаючи надмірно високій максимальній концентрації (C_{max}) та підтримуючи ефективні плазмові рівні впродовж 24 год, що уможливлює прийом 1 раз на добу.

Метою цієї роботи було описати фармакокінетичний профіль циклобензаприну подовженого вивільнення (ЦПВ) на підставі даних чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень.

Методи

Усі дослідження проводились у США відповідно до вимог Гельсінської декларації та стандартів Належної клінічної практики. Пацієнтів рандомізували 1:1 в одну з двох груп терапії. У трьох дослідженнях вивчали одноразову дозу препарату (30 мг уранці); в четвертому дослідженні ЦПВ 30 мг призначали ввечері протягом 7 днів.

У дослідженнях брали участь здорові чоловіки та жінки; в одне дослідження включали пацієнтів похилого віку. Критеріями виключення були участь у будь-якому іншому дослідженні протягом останніх 30 днів; вагітність або лактація; вживання наркотичних речовин або зловживання алкоголем в анамнезі; позитивні результати скринінгу на поверхневий антиген вірусу гепатиту В, антитіла до вірусу гепатиту С або вірусу імунодефіциту людини. Крім досліджуваного препарату, прийом інших лікарських засобів, зокрема безрецептурних, не дозволявся.

У дослідженнях із одноразовим дозуванням оцінювали такі фармакокінетичні показники: C_{max} протягом усього періоду дослідження; час досягнення C_{max} (t_{max}); C_{max} та t_{max} після першої дози 10 мг ЦНВ (C_{max1} та t_{max1}); час досягнення 50% C_{max} ($t_{1/2}$); площа під кривою «концентрація-час» від 0 до 168 год після прийому (AUC0-168); затримку абсорбції. Параметрами, які визначалися лише в дослідженні з багатьма прийомами препарату, були: C_{max} та t_{max} у рівноважному стані (C_{max} SS і t_{max} SS); C_{min} та t_{min} у рівноважному стані (C_{min} SS та t_{min} SS); середня концентрація циклобензаприну в рівноважному стані ($C_{сер.}$ SS); співвідношення акумуляції циклобензаприну в рівноважному стані.

Протягом скринінгового періоду в кожного пацієнта визначали медичний анамнез. Перед рандомізацією та наприкінці спостереження проводили фізикальний огляд, клінічні лабораторні тести та електрокардіографію у 12 відведеннях, отримували зразки крові та сечі. Життєві функції, зокрема артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, оцінювали перед рандомізацією, безпосередньо до та після прийому препарату, а також протягом кожного міждозового періоду. Небажані події (НП) документували впродовж дослідження та протягом 3 тиж після прийому останньої дози препарату.

Результати

Загалом у чотирьох дослідженнях узяли участь 104 пацієнти. Жінок було 62%, вік коливався від 18 до 72 років.

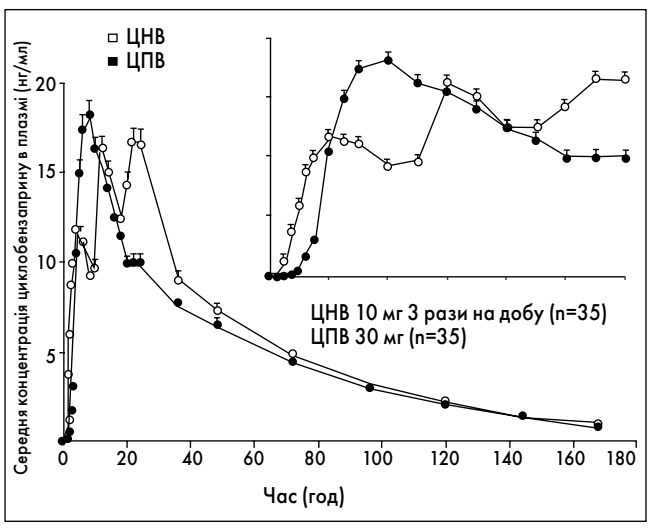


Рис. 1. Фармакокінетичний профіль ЦПВ після одноразового прийому. Середні концентрації циклобензаприну в плазмі протягом 24 та 168 год після прийому трьох доз ЦНВ 10 мг або однієї дози ЦПВ 30 мг

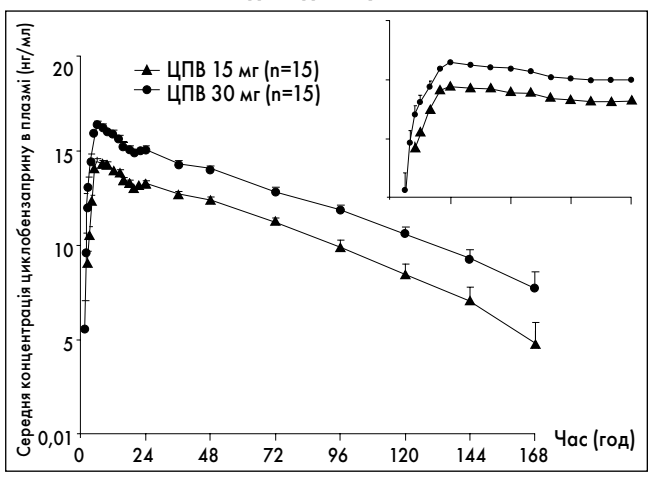


Рис. 2. Середні концентрації циклобензаприну в плазмі протягом 24 та 168 год після прийому ЦПВ 15 та 30 мг

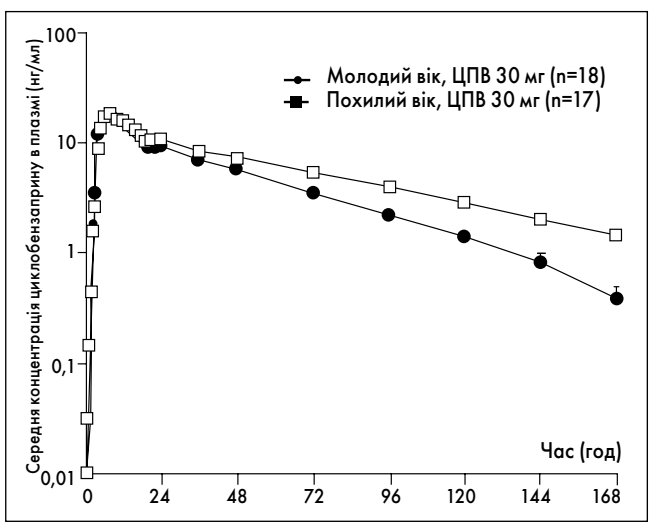


Рис. 3. Середні концентрації циклобензаприну в плазмі протягом 168 год після одноразового прийому ЦПВ 30 мг у здорових добровольців молодого та похилого віку

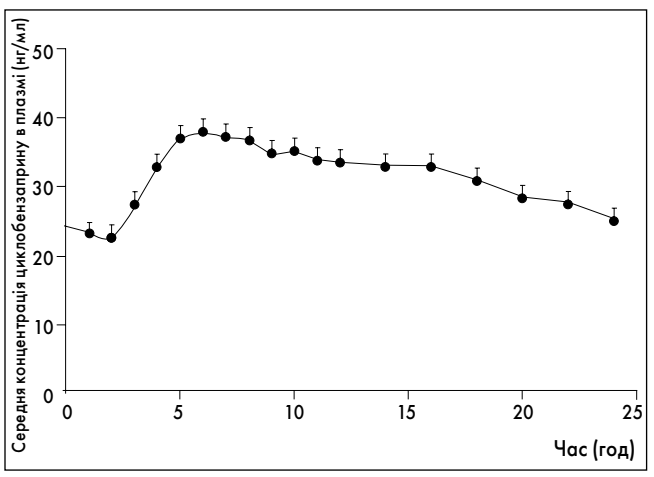


Рис. 4. Середня концентрація циклобензаприну в плазмі на 7-й день після щоденного прийому ЦПВ 30 мг 1 раз на добу

Середні плазмові концентрації циклобензаприну після одноразового прийому ЦПВ 30 мг або ЦНВ 10 мг представлені на рисунку 1. ЦПВ демонструє цільну, рівну криву без значних коливань упродовж 24 год, на відміну від профілю ЦНВ, у якому помітні три піки відповідно до дозування 3 рази на добу.

Фармакокінетичний профіль ЦПВ 30 мг характеризується фазою абсорбції з t_{max} 8 год порівняно з первинним піком ЦНВ 4 год. Утім, концентрації циклобензаприну через 4 год після прийому були подібними (ЦПВ – 10,6 нг/мл, ЦНВ – 11,8 нг/мл). Середній C_{max} ЦПВ 30 мг (19,2 нг/мл) також був подібним до такого ЦНВ (18,3 нг/мл) після третьої дози. Середні співвідношення найменших квадратів і 90% довірчих інтервалів (ДІ) AUC0-168 (0,919; 90% ДІ 0,880-0,959) та C_{max} (1,042; 90% ДІ 0,984-1,104) перебували в межах попередньо визначеного діапазону 0,80-1,25, що свідчить про однакову системну експозицію циклобензаприну в обох лікарських формах.

Фармакокінетичні профілі після одноразового прийому ЦПВ 15 та 30 мг були подібними (рис. 2). Експозиція циклобензаприну для ЦПВ 30 мг була приблизно вдвічі більшою за таку для ЦПВ 15 мг, на що вказували показники AUC0-168, AUC0-∞ та C_{max}. Показник $t_{1/2}$ циклобензаприну був однаковим для обох доз.

Після одноразового прийому ЦПВ 30 мг системна експозиція циклобензаприну була вищою в пацієнтів віком 65-72 роки порівняно з пацієнтами віком 18-45 років. Зокрема, AUC0-168 був на 32%, AUC0-∞ – на 40%, $t_{1/2}$ – на 51% вищим у старшій вікові групі (рис. 3).

Оцінювання впливу їжі на фармакокінетику циклобензаприну показало підвищення абсорбції у присутності їжі, про що свідчили вищі середні значення AUC0-168, AUC0-∞ та C_{max}. Однак присутність їжі не чинила значного ефекту на швидкість абсорбції препарату. Середній t_{max} становив 8 год у разі прийому на повний шлунок і 6 год при прийомі натще.

У разі щоденного прийому ЦПВ 30 мг 1 раз на добу рівноважний стан досягався на 7-й день, середній $t_{1/2}$ становив 35 год. Фармакокінетичний профіль циклобензаприну демонстрував рівну криву з єдиним піком плазмової концентрації впродовж 24-годинного міждозового інтервалу (рис. 4).

Одноразовий і багаторазовий прийом циклобензаприну добре переносився. Усі НП були легкими (78%) або помірними (22%). Найчастішими НП були сонливість, сухість у роті, головний біль і запаморочення. Серйозних НП або дострокового виходу з дослідження через НП не спостерігалося.

Висновки

Фармакокінетичний профіль ЦПВ був добре вивчений. Клініко-фармакологічні дослідження за участю 104 здорових добровольців надали інформацію стосовно концентрації циклобензаприну в плазмі після одноразового та багаторазового прийому, в дозах 15 і 30 мг, у пацієнтів молодого та похилого віку, у присутності та за відсутності їжі в шлунку. В еквівалентних дозах ЦПВ і ЦНВ забезпечують подібну системну експозицію циклобензаприну протягом 24 год; експозиція, що досягається в разі прийому ЦПВ 1 раз на добу з єдиним піком циклобензаприну протягом 24 год, є подібною до такої в разі прийому ЦНВ 3 рази на добу.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Darwish M., Hellriegel E.T. Pharmacokinetic profile of once-daily cyclobenzaprine extended-release. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2010 Nov; 6 (11): 1425-36.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Стаття друкується за підтримки ТОВ «Такеда Україна».

UA/MRX/1117/0025

Перший український регіональний конгрес Controversies in Neurology («Дебати в неврології»)

23-24 листопада в м. Києві відбувся унікальний науково-освітній захід, присвячений найактуальнішим проблемам у неврології – головному болю, епілепсії, розсіяному склерозу (РС), хворобі Паркінсона (ХП) тощо. Практичні лікарі мали можливість почути думки не тільки провідних вітчизняних учених-неврологів, а й всесвітньо відомих експертів у галузі неврології. Незвичайний формат конгресу у вигляді дебатів передбачав активне спілкування доповідачів і слухачів, що є дуже цінним для обміну практичним досвідом. Свідченням великої зацікавленості лікарів конгресом стали переповнені зали, де одночасно проходили різні наукові секції.

Відкриття конгресу відбулося за участю **доктора медичних наук, професора Андрія Євгенійовича Дубенка (ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків) і голови наукової медичної ради Ізраїльської асоціації з хвороби Альцгеймера (EMDA), професора Амоса Д. Корчина.** Професор А. Є. Дубенко зазначив, що проведення такого заходу в нашій країні стало можливим завдяки підтримці Міжнародного організаційного комітету Світового конгресу Дебатів у неврології (World Congress on Controversies in Neurology – CONy). Одним із представників комітету є професор Амос Д. Корчин, за активного сприяння котрого відбувся цей конгрес в Україні.

Реалізація наукової програми конгресу розпочалася з пленарних лекцій, які охопили різноманітні проблеми в неврологічній практиці. Професор Амос Д. Корчин виступив із доповіддю «Чи «функціональні» неврологічні захворювання дійсно психогенні?». Спікер наголосив, що в сучасній неврології існує багато діагнозів, які, з одного боку, є надзвичайно поширеними, а з іншого – є діагнозами виключення. Зокрема, це фіброміалгія, регіонарний больовий синдром, головний біль напруження, хронічний біль у нижній частині спини, синдром хронічної втоми тощо. Цікаво, що доповідач об'єднав ці діагнози під терміном «медично непояснювані синдроми» (MUS – medically unexplained syndrome) і відніс їх до категорії метадіагнозу (від грец. «мета» – поза, понад), обґрунтовуючи це тим, що в таких випадках необхідно виключати органічну патологію нервової системи та не забувати про можливість симуляції з боку пацієнтів.

Керівник відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тамара Сергіївна Міщенко розглянула важливі практичні питання діагностики й лікування інсульту у своїй доповіді «Малі інсульти – великі проблеми». Дефініція малого інсульту передбачає наявність у пацієнта незначного неврологічного дефіциту, що має регресувати протягом 3-4 тиж (В.І. Скворцова, 2006). Водночас більшість спеціалістів-неврологів при встановленні діагнозу «малий інсульт» пропонують орієнтуватися на показники шкали NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала інсульту Національного інституту здоров'я США) та враховувати прогноз захворювання. Так, загальний бал за шкалою NIHSS у цьому випадку має становити <5, що супроводжуватиметься сприятливішим прогнозом, тобто меншим ризиком смерті, розвитку повторного інсульту й когнітивних дисфункцій (T.H. Park et al., 2013).

Розсіяний склероз

Нову концепцію імунопатогенезу РС представила **доктор медичних наук, професор кафедри нервових хвороб Львівського національного університету ім. Данила Галицького Тетяна Іванівна Негрич.** Доповідач акцентувала увагу слухачів на тому, що саме В-клітини відіграють ключову роль у розвитку РС. Вони презентують аутонейроантигени й костимулювальні сигнали Т-лімфоцитам, викликають активацію та проліферацію Т-клітин, а також стимулюють Т-клітинну відповідь проти нервової тканини. Крім цього, В-клітини продукують прозапальні цитокіни й беруть участь у формуванні ектопічних лімфоїдних фолікулоподібних структур, які підтримують запалення в центральній нервовій системі (ЦНС).

Сьогодні тривають дослідження, котрі вивчають, чи може селективний вплив на маркери клітинної поверхні певних стадій дозрівання В-лімфоцитів допомогти усунути специфічні патогенні В-клітини при РС (T. F. Tedder et al., 1994; M.D. Fescovitz et al., 2006; M. Krumbholz et al., 2012). Було виявлено клітинно-поверхневий рецептор CD20, що експресується на поверхні В-клітин лише на певних стадіях їх диференціації: від пре-В-клітин до зрілих В-лімфоцитів і клітин пам'яті. На поверхні стовбурових, про-В- та плазматичних клітин рецептор CD20 відсутній. Саме вплив на цей рецептор є одним із перспективних і нових методів ефективного лікування РС.

Один із дискусійних моментів у патогенезі РС вирішувався під час дебатів: чи існує зв'язок між дефіцитом вітаміну D в організмі й початком РС та чи потрібно включати вітамін D як додаткову терапію?

Завідувач відділення неврології Волинської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук Ольга Дмитрівна Шульга зазначила, що роль вітаміну D у патогенезі РС є досить суперечливою. Проте існують епідеміологічні дослідження, котрі свідчать про те, що низький рівень вітаміну D (<10 нг/мл) сприяє розвитку аутоімунних захворювань, у тому числі й РС (F. Mirzaei et al., 2011; A. Antico et al., 2012). Окрім цього, нещодавно було проведено клінічне дослідження за участю великої кількості пацієнтів (n=33 996), у яких було виявлено чотири гени, що асоціюються з високим ризиком розвитку РС і низьким рівнем вітаміну D (L.E. Mokry et al., 2016).

Завідувач кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Лариса Іванівна Соколова підкреслила, що вітамін D як екологічний чинник відіграє певну роль у розвитку РС, а також впливає на перебіг цього захворювання – частоту загострень і швидкість його прогресування. Так, при застосуванні холекальциферолу (активної форми вітаміну D) як додаткової терапії РС у пацієнтів спостерігалося зменшення вогнищ уражень у головному мозку за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), зменшення частоти рецидивів і покращення функціональної активності різних груп м'язів (J.M. Burton et al., 2010). Серйозні побічні ефекти при застосуванні вітаміну D були практично відсутні, хоча спостерігалися певні шлунково-кишкові розлади – диспепсія, діарея чи закрепи. Зрозуміло, що доказова база стосовно ефективності терапії РС високими дозами вітаміну D все-таки є недостатньою, тому потрібно ще багато зусиль для розкриття молекулярного механізму дії різних форм цього вітаміну (холекальциферолу та ергокальциферолу) при аутоімунних захворюваннях.

Продовжуючи дискусію, **завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С. М. Савенка Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валерій Мелетійович Пашковський** зауважив, що на сьогодні питання щодо використання вітаміну D при РС залишається відкритим. Нинішній рівень доказів щодо його ефективності в лікуванні РС ґрунтується на результатах нечисленних досліджень із недостатньою кількістю спостережень без використання новітніх маркерів дефіциту вітаміну D (новий інформативний маркер VMR – Vitamin D Metabolite Ratio – «вільний», або «біодоступний», вітамін D) та високим ризиком похибок. Окрім цього, сезонні загострення РС відбуваються в період найбільшої інсоляції й, відповідно, в період найкращого забезпечення організму вітаміном D (K. Harding et al., 2017). У результаті ретельного оцінювання 57 досліджень стосовно застосування вітаміну D у пацієнтів із РС немає достовірних даних щодо причинно-наслідкового зв'язку між дефіцитом вітаміну D та активністю цього захворювання (A. Ganesh et al., 2013).

Компромісним рішенням цієї дискусії стала така думка: призначення вітаміну D як додаткової терапії РС є доцільним, особливо в пацієнтів, у яких відзначається зниження його концентрації в крові. Цей аспект у лікуванні РС залишається перспективним і гідним подальшого вивчення для вибору оптимальної лікувальної тактики в таких пацієнтів.

Відомо, що 15% хворих на РС мають його прогресуючу форму з поступовим погіршенням неврологічного статусу протягом щонайменше 1 року. Діагностика первинно-прогресуючого РС не завжди є простою, оскільки виникають певні складнощі під час диференціації з вторинно-рецидивуючим РС. У рамках цієї проблеми відбулися цікаві дебати на тему «Первинно-прогресуючий РС – це тип протікання чи окрема хвороба?».

Професор Л.І. Соколова зупинилася на основних аспектах діагностики та оцінювання перебігу РС. Клінічна картина цього захворювання надзвичайно мінлива внаслідок різної локалізації вогнищ уражень у ЦНС. Тому для встановлення діагнозу РС слід використовувати як клінічні ознаки, так і параклінічні методи. У 2016 році був здійснений останній перегляд діагностичних критеріїв РС (McDonald). Як правило, до основних параклінічних методів для оцінювання активності захворювання належать МРТ, імунологічне дослідження крові й цереброспінальної рідини (ЦСР). Якщо результати МРТ є сумнівними, то важливе значення має дослідження рівня імуноглобулінів у ЦСР. Так, у ній визначають наявність нейтралізуючих антитіл і олігоклональних смуг IgG. Окремим біомаркером пошкодження аксонів є рівень нейрофіламентів у ЦСР. Також у діагностиці РС і виявленні ступеня його прогресування має значення оцінювання функцій нервової системи за допомогою

різних шкал. Нещодавно було запропоновано розрізняти форми РС лише за клінічною картиною, але не за результатами МРТ. Нині доведеним є однаковий ступінь ураження головного та спинного мозку для обох варіантів перебігу РС.

У процесі обговорення проблеми класифікації типів РС і виділення окремих нозологій **керівник відділу нейроінфекцій і розсіяного склерозу Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України, доктор медичних наук, професор Наталя Петрівна Волошина** наполягала на тому, що первинно-прогресуючий РС є окремою нозологічною одиницею. Професор зауважила, що основна спільна риса двох форм РС – це нейродегенерація, котра трапляється й при інших аутоімунних захворюваннях. Також існують відмінності як у патогенезі, так і в підходах до терапії первинно-прогресуючого та вторинно-рецидивуючого РС.

Як продовження цієї дискусії темою наступних дебатів стали сучасні пріоритети в лікуванні РС. У зв'язку з появою нової концепції щодо ролі В-лімфоцитів у патогенезі цього захворювання виникає запитання: яку терапію обрати – специфічну анти-В-клітинну чи неспецифічну анти-В + Т-терапію?

Професор Т. І. Негрич відзначила, що при такому складному захворюванні, як РС, для досягнення стійкої ремісії та сповільнення його прогресування необхідно впливати на всі відомі ланки патогенезу цієї хвороби. Таргетна В-клітинна терапія дає можливість підвищити ефективність лікування пацієнтів із прогресуючим типом РС, а також є максимально корисною тоді, коли вже наявні методи лікування не дають оптимальних результатів.

Професор Н.П. Волошина зауважила: РС – це хвороба, котра потребує комплексного лікувального підходу, що передбачає призначення як патогенетичної, так і симптоматичної терапії. Багато клінічних досліджень продемонстрували, що застосування хворобомодифікуючої терапії (гуманізовані моноклональні антитіла, імуномоделюючі препарати тощо) сприяє істотному покращенню якості життя пацієнтів. При цьому ранній початок адекватної терапії зумовлює в подальшому зменшення частоти інвалідизації хворих на РС.

Хвороба Паркінсона

Своєрідною сенсацією стали дебати щодо зміни парадигми в лікуванні ХП з урахуванням порушень мікробіома шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Недавно проведені дослідження свідчать про те, що кишківник являє собою потенційну мішень, через яку патогенні фактори можуть спричиняти нейрозапалення в ЦНС шляхом активації мікроглії.

Докладніше розкрила цю концепцію **професор кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Миколаївна Слободін.** Порушення моторної функції ШКТ у вигляді закрепів нерідко виявляють у пацієнтів із ХП. Так, окремі дослідження підтверджують, що закрепи можна вважати одними з предикторів розвитку цього захворювання (R.D. Abbott et al., 2001; M.G. Cersosimo et al., 2013). Роль гастроінтестинальних розладів у патогенезі ХП пов'язана з утворенням і накопиченням у слизовій ШКТ пресинаптичного білка α-синуклеїну. Він може потрапляти через Ауербахове сплетення (міжм'язове нервове сплетення ШКТ) і парасимпатичні волокна блукаючого нерва (n. vagus) у ЦНС, де здійснює нейротоксичний вплив на структури стовбура головного мозку (K.M. Shannon et al., 2012). Є дослідження, котрі підтверджують, що транспорт α-синуклеїну в ЦНС відбувається саме через систему блукаючого нерва (F. Pan-Montojo et al.). Тому невдовзі може постати питання щодо доцільності біопсії стінки кишківника з метою виявлення в ній α-синуклеїну як біомаркера ХП.

Роль нейроімунологічного зв'язку між мікробіотою ШКТ і структурами головного мозку в патогенезі ХП розглянув **завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, кандидат медичних наук Дмитро Валерійович Мальцев.** Спікер зазначив, що ентеральна нервова система здійснює свій вплив на різні структури ЦНС завдяки декільком механізмам, а саме: нейромедіаторному (продукція ентероцитами серотоніну), нервово-рефлекторному (через вплив на волокна блукаючого нерва), імунному (продукція прозапальних цитокінів, підвищення проникності стінки кишківника, сенсибілізація до антигенів) і біохімічному (продукція метаболітів, які впливають на проникність слизової стінки кишківника). Також кишковий дисбіоз, або синдром надлишкового росту бактерій, сприяє збільшенню проникності стінки ШКТ, розвитку ендотоксинемії й синдрому системної запальної реакції, що зумовлює нейротоксичний вплив на ЦНС.

Епілепсія

Зали, в яких відбувалися дебати з питань діагностики та лікування епілепсій, ледве вмістили всіх охочих почути думки провідних закордонних та українських фахівців.

Як виявилося, на запитання «Чи ефективність та безпека генериків еквівалентні таким оригінальних протиепілептичних препаратів?» можна навести однаково переконливі аргументи щодо відповідей «за» та «проти».

Модератором дебатів на цю тему виступив **доктор Ілан Блатт (Ізраїль)**. На захист генеричних засобів став **Тарас Олександрович Студеняк (кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного медичного університету)**, який зауважив, що застосування генеричних препаратів пов'язане зі значною економією як для держави, так і для пацієнтів, більшість з яких придбаває ліки власним коштом. Звісно, в пацієнтів з епілепсією нелегко прийняти рішення про заміну оригінальних препаратів генериками, адже існує думка, що в такому разі – саме через заміну – зростає ризик відновлення нападів. Тим часом більшість досліджень, результати яких стали підставою для цих висновків, були дещо методологічно недосконалими. З іншого боку, маємо низку досліджень, які свідчать про відсутність зв'язку між переходом хворого на прийом генеричних препаратів і відновленням судом. Але й ці дослідження не є досконалими: вони лімітовані щодо кількості пацієнтів, а отриманих даних недостатньо для визначення справжніх клінічних відмінностей.

Для вирішення питання про заміну оригінального препарату на генерик лікар має добре знатися на класифікації генериків. Наприклад, згідно з класифікацією Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) автоматичною заміною оригінального препарату можуть бути генеричні засоби, яким присвоєно код «А», що означає доведену терапевтичну еквівалентність. Для генериків класу «В» не проводяться дослідження щодо терапевтичної еквівалентності, отже, на них не поширюються результати досліджень, під час яких використовували оригінальні препарати.

Керівник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Інституту неврології, психіатрії та наркології НАМН України, доктор медичних наук Людмила Михайлівна Танцура під час свого виступу навела аргументи щодо необхідності обережного підходу при вирішенні питання про перехід з оригінального протиепілептичного засобу на генеричний. Зрив ремісії захворювання може мати серйозні соціальні, медичні, психологічні та фінансові наслідки для пацієнта. Вона зазначила, що під час заміни препарату існує велика ймовірність істотної зміни концентрації у плазмі діючої речовини, що впливає не тільки на ефективність та безпеку протисудомного лікування, а й на концентрацію інших препаратів, які використовують для супутньої терапії.

Відновлення судом, розвиток побічних ефектів, токсичність та інші наслідки заміни препаратів – усе це може бути платою за зниження вартості терапії. Якщо ж питання про призначення генерика для лікування епілепсії стоїть доволі гостро, слід ураховувати, що існують особливі категорії пацієнтів, для яких заміна оригінальних препаратів на генерики не рекомендована. До них належать діти, особи похилого віку, вагітні та пацієнти з різноманітними супутніми захворюваннями, котрі приймають багато лікарських засобів. Не рекомендовано також заміняти препарати з вузьким терапевтичним індексом, які потребують індивідуального підбору дози та мають значущі взаємодії з іншими препаратами.

Отже, потенційна користь від застосування генеричних протисудомних засобів має перебільшувати ризик зриву ремісії, розвитку побічних ефектів і зміни концентрації діючих речовин у крові.

Не меншу зацікавленість слухачів викликали дебати з питання «Чи є протиепілептичні засоби нового покоління кращими, ніж класичні препарати, в лікуванні епілепсії?». Модератором дебатів виступила **професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, керівник Львівського обласного протиепілептичного центру, доктор медичних наук Лідія Борисівна Мар'єнко**. Вона зауважила, що протягом останніх 20 років, коли в клінічну практику було впроваджено понад 15 протиепілептичних засобів третього покоління, не спостерігалося істотного збільшення частки пацієнтів, які досягли би статусу seizure free. Як і раніше, частка хворих, які не досягають задовільного контролю нападів, становить 25-30% (M.J. Brodie et al., 2017). Більше того, сучасні протиепілептичні препарати, як і представники попереднього покоління ліків, забезпечують контроль нападів у фармакочутливих пацієнтів, але не запобігають виникненню та прогресуванню епілепсії, тобто не впливають на епілептогенез (A. Talevi et al., 2016). Проте засоби нового покоління мають деякі інші важливі характеристики, що дають змогу використовувати їх, наприклад, як засоби першої та другої лінії терапії.

Доктор Ілан Блатт погодився з тим, що нові протиепілептичні препарати мають низку істотних переваг і додав: їм також притаманні унікальні механізми дії, котрі дають змогу створювати нові раціональні комбінації й зробити лікування більш індивідуалізованим. Такі сучасні препарати, як ламотриджин, леветирацетам, топірамат та інші, забезпечують нові можливості в досягненні контролю нападів у пацієнтів із резистентною епілепсією. У літературі також зазначається, що ці засоби можна розглядати як препарати вибору для монотерапії в пацієнтів із фокальною епілепсією. Кращий профіль безпеки нових протиепілептичних засобів, відсутність таких побічних ефектів, як збільшення маси тіла, полікістоз яєчників, тератогенна дія, сприяють підвищенню прихильності пацієнтів до тривалого лікування та, відповідно, кращому контролю нападів.

Конгрес CONy, що відбувся в Україні, став значним кроком уперед на шляху розвитку української епілептології. Організатори форуму провели величезну роботу, доклали неабияких зусиль для розширення міжнародних зв'язків, що сприятиме подальшому ознайомленню вітчизняних фахівців із закордонним досвідом діагностики та лікування епілепсій, підвищенню рівня їхньої обізнаності щодо сучасних підходів та рекомендацій стосовно ведення пацієнтів із цим соціально значущим захворюванням.

Підготували ***Людмила Онищук*** *та* ***Наталя Очеретяна***

Исследование эффективности нусинерсена при младенческой спинальной мышечной атрофии

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – аутосомно-рецессивное нейромышечное заболевание, связанное с мутациями в гене, кодирующем белок выживаемости мотонейронов (SMN). СМА поражает 1 из 11 тыс. новорожденных и характеризуется прогрессирующей атрофией и слабостью мышц. Примерно у 60% младенцев СМА протекает по 1 типу с появлением характерных симптомов в возрасте ≤6 мес и средней продолжительностью жизни без респираторной поддержки <2 лет. Нусинерсен – препарат, представляющий собой антисмысловой олигонуклеотид, модифицирующий сплайсинг предшественников мРНК гена SMN2 и, таким образом, стимулирующий продуцирование полноразмерного SMN-белка. Нусинерсен уже продемонстрировал свою эффективность в открытом исследовании II фазы с эскалацией дозы (R. Finkel. The Lancet, 2016) при младенческой СМА, где было отмечено прогрессирующее улучшение двигательной функции и увеличение длительности выживания по сравнению с опубликованными данными случаев естественного течения заболевания.

Методы. Настоящее 13-месячное международное рандомизированное многоцентровое плацебо-контролированное исследование III фазы ENDEAR было проведено для оценки клинической эффективности и безопасности нусинерсена у младенцев с манифестацией СМА в возрасте ≤6 мес. В качестве первичных конечных точек были приняты ответная реакция на терапию со стороны моторного развития, которая определялась в соответствии с результатами неврологического обследования Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), и бессобытийная выживаемость (период от рандомизации до смерти или применения постоянной вспомогательной искусственной вентиляции легких (ВИВЛ) на протяжении ≥16 ч/сут в течение >21 дня). Ответом на терапию считалось соответствие следующим двум критериям: улучшение минимум одного навыка (т.е. увеличение оценки, характеризующей способность младенца самостоятельно удерживать голову, переворачиваться, сидеть, ползать, стоять или ходить, на ≥1 балл, увеличение оценки силы пинка ногой на ≥2 балла или достижение максимального балла) и превосходство количества навыков, где наблюдалось улучшение, над количеством навыков, качество выполнения которых ухудшилось. Вторичные конечные точки включали общую и бессобытийную выживаемость в подгруппах больных в зависимости от продолжительности течения заболевания.

Результаты. В общей сложности 122 ребенка были рандомизированы для интратекального введения нусинерсена (n=81) или плацебо (n=41). Дозу исследуемого препарата корректировали в соответствии с предполагаемым для возраста пациента объемом спинномозговой жидкости (эквивалент 12 мг детям в возрасте ≥2 лет и меньший объем препарата больным младшего возраста). Введение препарата осуществлялось в 1-й, 15-й, 29-й, 64-й, 183-й и 302-й дни после рандомизации. Исходные характеристики пациентов в целом были схожими в обеих группах. Средняя продолжительность заболевания при скрининге составляла 13,1 нед.

Конечный анализ выявил значительно большую долю пациентов, достигших первичной конечной точки, в группе нусинерсена по сравнению с группой контроля: 37 из 73 младенцев (51%) vs 0 из 37 (0%). В группе нусинерсена 22% детей смогли полностью самостоятельно удерживать голову, 10% – переворачиваться, 8% – сидеть и 1% – встать. Вероятность бессобытийной выживаемости была значительно выше в группе активной терапии по сравнению с контрольной группой, особенно среди младенцев, у которых продолжительность заболевания на момент скрининга не превышала среднее значение в 13,1 нед. К дате прекращения сбора данных для окончательного анализа 39% участников группы нусинерсена и 68% контрольной группы умерли или нуждались в ВИВЛ. На момент окончания исследования средний период времени до наступления летального исхода или начала использования ВИВЛ составил 22,6 нед в контрольной группе и не был зарегистрирован в группе активной терапии. В целом риск смерти или необходимости в ВИВЛ в группе нусинерсена был на 47% ниже, чем в группе контроля (относительный риск, ОР 0,53; 95% доверительный интервал, ДИ 0,32-0,89; p=0,005). Общая выживаемость также была выше в группе нусинерсена, чем в группе плацебо (ОР смерти 0,37; p=0,004).

Следует отметить, что терапия исследуемым препаратом была наиболее эффективной у младенцев с меньшей продолжительностью заболевания на момент скрининга. Частота и тяжесть побочных эффектов были одинаковыми в обеих группах.

Выводы. Терапия нусинерсеном была эффективной в отношении моторного развития, а также бессобытийной выживаемости у младенцев со СМА. С учетом полученных результатов авторы исследования сделали вывод, что к наилучшему клиническому исходу приводит как можно более раннее назначение лечения.

Finkel R.S., Mercuri E., et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N. Engl. J. Med. 2017 Nov 2; 377: 1723-1732.

Влияние предварительной терапии аторвастатином на частоту госпитальной пневмонии и эволюцию биомаркеров у пациентов с острым ишемическим инсультом

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности предварительной терапии аторвастатином в отношении снижения частоты случаев нозокомиальной пневмонии (НП) у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Методы. В общей сложности в исследование были включены 492 пациента, перенесших острый ишемический инсульт (оценка по шкале комы Глазго ≤8 баллов). Участники были разделены на две группы в соответствии с предшествующим лечением: тех, кто получал терапию аторвастатином (n=268), и тех, кто не получал предварительной терапии (n=224). Все пациенты получали 20 мг аторвастатина на ночь в течение всего периода госпитализации. Специалисты оценили частоту случаев НП и показатели 28-дневной смертности. Кроме того, исследователи изучили изменение уровней воспалительных биомаркеров (лейкоцитов, прокальцитонина, фактора некроза опухоли-α – TNF-α, интерлейкина-6 – ИЛ-6).

Результаты. Экспертами не было зафиксировано существенных различий в частоте случаев НП (25,74 vs 24,55%; p>0,05) и показателях 28-дневной смертности (50,72 vs 58,18%; p>0,05) между группами предварительной терапии и группой пациентов, не получавших предшествующего лечения, соответственно. Однако предварительная терапия статинами влияла на уровень смертности, связанной с вентилятор-ассоциированной пневмонией (36,54 vs 58,14%; p=0,041), и проявила себя в качестве варианта профилактики данного осложнения (ОР 0,564; 95% ДИ 0,310-0,825; p=0,038). Следует отметить, что концентрации TNF-α и ИЛ-6 в случаях вентилятор-ассоциированной пневмонии были ниже в группе предшествующего лечения (p<0,01).

Выводы. Предшествующее лечение аторвастатином у пациентов, перенесших ишемический инсульт, ассоциировано с лучшим клиническим исходом вентилятор-ассоциированной пневмонии, а также положительными изменениями концентрации маркеров воспаления, в частности ИЛ-6 и TNF-α.

Yuetian Yu, et al. Effect of Prior Atorvastatin Treatment on the Frequency of Hospital Acquired Pneumonia and Evolution of Biomarkers in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Multicenter Prospective Study. Biomed Res Int. 2017; 2017: 5642704. Published online 2017 Mar 5. doi: 10.1155/2017/5642704.

Эффективность тромболитической терапии тромбоза глубоких вен в профилактике посттромботического синдрома

Согласно результатам недавнего исследования, проведенного группой американских специалистов под руководством S. Vedantham (Вашингтонский университет, США), риск развития посттромботического синдрома (ПТС) значительно не снижается после сочетанного применения катетер-управляемого тромболизиса и механической тромбэктомии у пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ) при сравнении с антикоагулянтной терапией.

Методы. В многоцентровом исследовании III фазы приняли участие 692 пациента с острым ТГВ, которые были рандомизированы для получения либо антикоагулянтной терапии варфарином (n=355), либо сочетания последней с фармакомеханическим тромболизисом (n=337). В качестве первичной конечной точки было принято развитие ПТС, который определялся оценкой по шкале Villalta ≥5 баллов или наличием язв на ноге, связанных с индексным ТГВ спустя 6-24 мес.

Результаты. По окончанию периода наблюдения в 24 мес ПТС имел место у 47% из 336 пациентов, перенесших фармакомеханический тромболизис, и 48% из 355 больных контрольной группы (ОР 0,96; 95% ДИ 0,82-1,11; p=0,56). Значимое кровотечение в течение 10 дней после фармакомеханического тромболизиса или антикоагулянтной терапии регистрировалось в 1,7 и 0,3% случаев соответственно (p=0,049). Частота случаев рецидивирующей венозной тромбоэмболии в группе фармакомеханической терапии в течение 24 мес составляла 12% (включая 1 случай легочной эмболии, приведшей к летальному исходу), а в контрольной группе – 8% (p=0,09). В общей сложности было зарегистрировано 15 смертей (7 – в группе фармакомеханического тромболизиса и 8 – в группе контроля).

Фармакомеханический тромболизис был связан с более значительным снижением тяжести симптомов по сравнению с антикоагулянтной терапией. У 18% пациентов в группе фармакомеханического тромболизиса наблюдалось среднетяжелое и тяжелое течение ПТС, которое определялось оценкой по шкале Villalta в ≥10 баллов, по сравнению с 24% в контрольной группе (ОР 0,73; 95% ДИ 0,54-0,98; p=0,04). В группе фармакомеханической терапии также наблюдалось более значимое уменьшение интенсивности боли в ногах по сравнению с группой контроля спустя 10 (1,62 vs 1,29 балла по шкале Лайкерта) и 30 дней (2,17 vs 1,83 балла по шкале Лайкерта; p=0,03). Спустя 10 и 30 дней в группе фармакомеханического тромболизиса было отмечено уменьшение окружности голеней от исходной на 0,26 и 0,74 см, а в группе контроля увеличение последней на 0,27 см с последующим уменьшением на 0,28 см (p=0,02 и 0,05 для 10 и 30 дней соответственно).

Выводы. По мнению специалистов, дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление подгрупп пациентов, у которых сочетанное применение катетер-управляемого тромболизиса и механической тромбэктомии приведет к наилучшим результатам. Из данных, полученных в настоящем исследовании, можно предположить, что к таким пациентам относятся больные с большим размером тромба и наиболее яркой симптоматикой, включающей выраженные болевые ощущения и отечность.

Lytic Therapy, Clot Removal in DVT Doesn't Prevent Postthrombotic Syndrome. Medscape, 07 Dec 2017.

Исследование эффективности еженедельного приема эксенатида у пациентов с болезнью Паркинсона

В доклинических исследованиях эксенатид – гипогликемический препарат, являющийся агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1, – демонстрировал нейропротективный эффект на моделях болезни Паркинсона.

Методы. В настоящем одноцентровом двойном слепом плацебо-контролированном исследовании приняли участие пациенты в возрасте 25-75 лет с умеренно выраженными проявлениями болезни Паркинсона (стадия ≤2,5 по Хен-Яру), которые были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения в дополнение к стандартной терапии подкожных инъекций эксенатида в дозе 2 мг (n=32) или плацебо (n=30) 1 раз в неделю на протяжении 48 нед с последующим 12-недельный периодом вымывания. В качестве первичной конечной точки было принято скорректированное изменение оценки по моторной подшкале MDS-UPDRS (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale) спустя 60 нед, при условии что в течение 12 ч до оценки результатов пациенты были способны воздержаться от приема каких-либо препаратов для лечения болезни Паркинсона.

Результаты. В рамках первичного анализа были проанализированы данные 31 пациента в группе эксенатида и 29 пациентов в группе плацебо. Спустя 60 нед было отмечено улучшение оценки по моторной подшкале MDS-UPDRS на 1,0 балл (95% ДИ от -2,6 до 0,7) в группе эксенатида и ухудшение последней на 2,1 балла (95% ДИ от -0,6 до 4,8) в группе плацебо; скорректированная средняя разница составила -3,5 балла (95% ДИ от -6,7 до -0,3; p=0,0318).

Наиболее распространенными нежелательными явлениями в обеих группах были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и реакция в месте инъекции. В общей сложности серьезные нежелательные явления имели место в 6 случаях среди пациентов группы эксенатида и в 2 случаях в группе плацебо, однако ни одно из них не было связано с лечением.

Выводы. С учетом полученных результатов можно сделать вывод, что эксенатид оказывает достоверный положительный эффект на моторные функции пациентов с болезнью Паркинсона. Однако для того чтобы достоверно определить, влияет ли эксенатид на патофизиологические механизмы основного заболевания или же просто оказывает долгосрочный симптоматический эффект, необходимы дальнейшие испытания.

Athauda D., et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet; 390 (10103): 1664-1675.

Кетамин эффективен при лечении мигрени

Согласно результатам исследования, представленного на ежегодной встрече Общества по вопросам анестезиологии, кетамин уменьшает выраженность болевого симптома у пациентов с мигренью и другими видами головной боли, не поддающейся лечению.

Методы. В своей работе E. Schwenk и соавт. ретроспективно проанализировали медицинские данные 61 пациента с мигренью или другим видом головной боли, получавших инфузии кетамина в дозе 1 мг/кг/ч, с возможностью увеличения последней по усмотрению врача, на протяжении 3-7 дней. Интенсивность головной боли оценивалась по шкале от 0 до 10 баллов (уровень боли: от отсутствия до нестерпимой).

Результаты. Было обнаружено, что исследуемая терапия приводила к снижению средней исходной оценки боли в 7,5 балла до 3,4 балла. Наблюдалось статистически значимое различие между исходными, наинизшими и конечными оценками выраженности болевых ощущений (p<0,001). Наименьшая интенсивность головной боли регистрировалась на 4-й день лечения, а средняя продолжительность терапии составляла 5,1 дня. Достоверного уменьшения болевых ощущений у всех пациентов удавалось достичь при применении доз кетамина в среднем на 30,8 мг/ч меньших, чем максимально допустимые.

Среди нежелательных явлений наиболее распространенными были сонливость, нечеткость зрения, тошнота или рвота, зрительные и слуховые галлюцинации, реалистичные сновидения и гипотония, приведшие к досрочному прекращению лечения у 1 пациента.

Выводы. По мнению исследователей, для широкого применения кетамина в клинической практике как средства борьбы с мигренью или другими видами головных болей, трудно поддающихся лечению, все еще необходимы дополнительные долгосрочные испытания.

Rangavajjula A., et al. Abstract: A1065. Presented at: Anesthesiology Annual Meeting. Oct. 21-25, 2017; Boston.

Подготовил ***Матвей Фесенко***

Тривога та післятравматичний стресовий розлад у пацієнтів, які перенесли інсульт

За матеріалами VII науково-освітнього форуму «Академія інсульту» (9-10 листопада, м. Київ)

Післяінсультні тривожні та депресивні розлади трапляються, за даними різних авторів, із частотою від 25 до 60%. Вони суттєво ускладнюють перебіг відновного періоду й обмежують участь пацієнтів у реабілітаційних заходах. Окрім того, для багатьох пацієнтів інсульт стає настільки сильним стресовим чинником, що викликає гострі та хронічні реакції, які відповідають критеріям посттравматичного стресового розладу (ПТСР).

Сучасні підходи до лікування цієї складної категорії хворих висвітлила **професор кафедри психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Олександрівна Хаустова.**

Постінсультна тривожність спостерігається приблизно в кожного п'ятого пацієнта, що переніс мозкову катастрофу, й досить часто може поєднуватися з депресією. Так, за результатами нещодавно опублікованого дослідження THRIVES (M. Owolabi et al. Neurology, 2017), клінічно значуща тривога з оцінкою за шкалою HADS >11 балів була виявлена в 19,7% хворих, які вижили після інсульту; її коморбідність із депресією – в 9% випадків. За даними H. Shottke та C.M. Giabbiconi (2015), при обстеженні 289 пацієнтів поширеність постінсультної депресії дорівнювала 31,1%, постінсультної тривоги – 20,4%. Було виявлено достовірні кореляції між депресією та тривогою в постінсультному періоді та протягом усього життя.

Доведені значні асоціації між тривогою й депресією після інсульту вказують на те, що за наявності тривоги слід шукати депресію, а при зниженому настрої – приховану тривогу. Факт наявності преморбідних епізодів тривоги чи депресії до розвитку інсульту важливий для виявлення осіб із високим ризиком післяінсультного генералізованого тривожного розладу (ГТР). Іншими важливими та потенційно модифікованими факторами ризику постінсультної тривоги є попередня історія алкогольної залежності, втомлюваність і порушення сну (F. Wright et al., 2017). Переконливо доведено, що поєднання тривоги та депресії більшою мірою погіршує функціональний статус хворих і перешкоджає відновленню після мозкової катастрофи, ніж тривожний або депресивний розлад окремо.

За симптоматикою та закономірностями перебігу постінсультна тривога може відповідати ГТР, проте діагноз може бути встановлений раніше 6-місячного терміну, який передбачено в діагностичних критеріях ГТР.

Дослідження клініко-анатомічних кореляцій показують, що в пацієнтів із постінсультною депресією частіше вражаються підкоркові ділянки головного мозку, тоді як при тривожно-депресивних станах інсультні вогнища частіше локалізуються в корі лівої півкулі, а тривога більшою мірою пов'язана з ураженням кори правої півкулі (Castillo, Robinson et al., 1995). Через три роки після інсульту в значної частини пацієнтів із ГТР виявляли ознаки кортикальної та підкоркової атрофії (Astrom, 1996).

Афективні порушення після інсульту можуть проявлятися у формі катастрофічної реакції – спалаху емоцій, таких як тривога, збудження чи плач, який виникає тоді, коли пацієнту не вдається виконувати прості завдання, що були можливі до інсульту. Катастрофічна реакція описана у хворих на інсульт із частотою 19% (Starkstein et al., 1993). Вона асоціюється з постінсультною депресією та ураженням базальних гангліїв, часто пов'язана з експресивною афазією. Ще однією формою емоційного розладу, що спостерігається приблизно в 15% післяінсультних пацієнтів, є патологічний афект – часті, легко провоковані спалахи сміху чи плаксивості, які не доречні чи не пропорційні до ситуації.

Численні дослідження демонструють, що ПТСР притаманний не лише учасникам бойових дій і потерпілим у катастрофах. Для багатьох інсульт є психотравмувальною ситуацією не меншої сили. Майже чверть пацієнтів, які перенесли інсульт, страждають від ПТСР, але симптоми цього розладу часто лишаються непоміченими через загальний тяжкий соматичний стан, неврологічний і когнітивний дефіцит (D. Edmondson et al., 2013). За даними німецьких дослідників (K. Utz et al., 2014), викликати ПТСР може навіть транзиторна ішемічна атака (ТІА), яка за визначенням характеризується минущим неврологічним дефіцитом і не лишає наслідків. Усвідомлення того, що наступний інсульт не мине так легко, може стати для пацієнта приголомшливим. Близько 30% пацієнтів, які перенесли ТІА чи легкий інсульт, виявляли симптоми ПТСР. Ці симптоми асоціювалися з підвищеним рівнем тривожності та депресією. У 14% пацієнтів відзначалося зниження фізичного компонента якості життя, а в 6,5% – зниження психічного компонента якості життя. Пацієнти, котрі переоцінювали ризик розвитку інсульту, мали вищу ймовірність розвитку ПТСР.

Між різними професійними асоціаціями немає суттєвих розбіжностей щодо рекомендованих методів і засобів терапії постінсультної тривоги. Усі вони наголошують на доцільності психотерапії, хоча й визнають помірний ефект та об'єктивні труднощі її проведення в цієї категорії хворих, які пов'язані з постінсультним нейрокогнітивним дефіцитом. Як зазначають американські експерти з департаменту охорони здоров'я (Health and Human Services), існує досить переконлива епідеміологічна доказова база на користь помірної фізичної активності, яка може бути еквівалентом тілесно-орієнтованої психотерапії.

Щодо медикаментозної терапії, то в усіх експертних рекомендаціях при ГТР препаратами вибору є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС (есциталопрам, сертралін, пароксетин), антидепресанти з подвійним механізмом дії (венлафаксин, дулоксетин) і прегабалін. Так, за рекомендаціями Національного інституту здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE, 2011), розпочинати лікування ГТР слід із пароксетину, при неефективності перейти на альтернативний СІЗЗС або селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН), а якщо вони погано переносяться, то запропонувати пацієнту терапію прегабаліном. Міжнародний проект алгоритмів психофармакології (2010), Західноавстралійський комітет із психотропних засобів та німецькі експертні товариства на перші місця в алгоритмі лікування ГТР ставлять есциталопрам і пароксетин.

Есциталопрам має одну з найбільших доказових баз у галузі лікування ГТР. У дослідженнях тривалістю від 6 до 18 міс показано достовірне зменшення частоти рецидивів цього тривожного розладу та покращення якості життя хворих (Davidson et al, 2005; Allgulander et al., 2006; Bielski et al., 2005).

Бензодіазепіни сьогодні відійшли на другий план і не рекомендуються як першочергові засоби терапії ГТР, хоча можуть застосовуватися короткими курсами на початковому етапі лікування гострої тривоги. Наприклад, Британська асоціація психофармакології (2005) рекомендує в гострому періоді призначати алпразолам, буспірон, діазепам, есциталопрам, іміпрамін, пароксетин, сертралін або венлафаксин, а для тривалої терапії ГТР – есциталопрам або пароксетин. Слід зазначити, що для бензодіазепінів характерний феномен повернення тривоги на тлі прийому терапевтичних доз, чого ніколи не спостерігалося при застосуванні СІЗЗС та прегабаліну.

Із практичної точки зору доцільно дати порівняльну характеристику препаратів першої лінії. СІЗЗС та СІЗЗСН досить безпечні навіть при передозуванні, не викликають залежності, але терапевтичний ефект розпочинається із запізненням від 2 до 6 тиж, що є особливістю цих класів препаратів. Іще один недолік – можливі взаємодії з іншими ліками через печінкові ферменти цитохрому Р450 (різного ступеня залежно від препарату).

Прегабалін відрізняється тим, що забезпечує швидкий початок дії, покращує сон, не метаболізується за участю ферментів цитохрому Р450. Якщо пацієнт уже приймає багато препаратів (а серед постінсультних хворих похилого віку це – звичайна практика), то прегабалін є препаратом вибору. Побічні ефекти у вигляді сонливості та запаморочення на тлі терапії прегабаліну зазвичай виникають на початку лікування й можуть обмежувати титрацію дози та знижувати прихильність до лікування.

Хоч би яким було рішення лікаря, слід завжди враховувати точку зору пацієнта й намагатися будувати з ним партнерські відносини, адже доведено: якщо на другому тижні лікування думка пацієнта розходиться з думкою лікаря щодо ефективності терапії, то так буде й далі.

Підготував ***Дмитро Молчанов***

ESCI-PIM-122017-023

Есцитам

Есциталопрам

Підтримка **полегшує** життя

- Доведена ефективність при депресіях і тривогах[1–4]
- Біоеквівалентний оригінальному есциталопраму[5]
- Один з найдоступніших за ціною есциталопрамів в Україні[6]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕСЦИТАМ
Діюча речовина. Есциталопрам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 10 мг або 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. **Фармакологічні властивості.** Есцитам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату, має високу спорідненість до основного зв'язувального елемента і суміжного з ним алостеричного елемента транспортера серотоніну та не має зовсім або має дуже слабку здатність зв'язуватися з низкою рецепторів, включаючи серотонінові 5-НТ1А-, 5-НТ2-рецептори, дофамінові D1- та D2-рецептори, α1-, α2-, β-адренергічні рецептори, гістамінові Н1, М-холінорецептори, бензодіазепінові та опіатні рецептори. **Показання.** Лікування великих депресивних епізодів, панічних розладів з або без агорафобії, соціальних тривожних розладів (соціальна фобія), генералізованих тривожних розладів, обсесивно-компульсивних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до есциталопраму або до інших компонентів препарату, одночасне лікування інгібіторами МАО або пімозидом. **Побічні реакції.** Нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, аномальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор, синусити, позіхання, посилене потовиділення, артралгія, міалгія, розлади еякуляції у чоловіків, імпотенція, втома, піректія, збільшення маси тіла, симптом відміни тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/13228/01/01, №UA/13228/01/02, Наказ МОЗ України від 02.09.2013 №771. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
1. Boulenger et al. Curr Med Res Opin 2006; 22:1331–4. 2. Khan et al. Clin Drug Invest 2007; 27 481–92. 3. Montgomery et al. Int J Psychopharmacology 2006; 21 297–309. 4. Baldwin et al. Br J Psychiatry 2006,189 264–1. 5. Bioequivalence Study Number 2007-003996-38, Clin. Report. Dec. 2007, Summary, p. 8. 6. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.

ESCI-PUB-062017-013

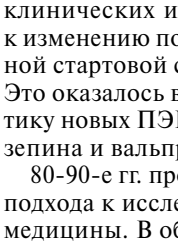
ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino
Швейцарські стандарти якості

В поисках оптимального сочетания эффективности и безопасности

По материалам XXI конференции Украинской противоэпилептической лиги (25-27 мая, г. Киев)

Эволюция противоэпилептической терапии: исторический очерк и перспективы

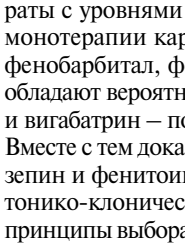


Лекцию под таким названием представила **заведующая кафедрой неврологии и детской неврологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Анатольевна Литовченко**. За более чем трехтысячелетнюю историю изучения эпилепсии были предложены и отвергнуты самые разнообразные методы и способы ее лечения: от магических ритуалов до фитотерапии. Эра противоэпилептических препаратов (ПЭП) началась в 1857 г. с открытия противосудорожного эффекта бромидов. Более чем через 50 лет (в 1912 г.) было обнаружено противосудорожное действие у барбитуратов. Фенитоин стал первым эффективным ПЭП, который был разработан в результате систематических исследований. Серьезный прорыв в лечении эпилепсии произошел в 50-х гг. XX века, когда был синтезирован ряд новых ПЭП и изменились подходы к терапии. В 1960 г. выходит фундаментальный двухтомный учебник Уильяма Леннокса «Эпилепсия и родственные заболевания». В нем ученый впервые выдвинул постулаты «лечи пациента, а не только симптомы его болезни», «назначай эффективную дозировку» и «следи за изменениями электроэнцефалограммы», которые и сегодня можно считать стандартом надлежащей клинической практики. В терапевтический арсенал Леннокса вошли 16 ПЭП. Но к тому времени было синтезировано уже 2500 веществ, 50 из которых запатентованы. В первой половине XX века и вплоть до 70-х гг. в лечении эпилепсии доминировала полипрагмазия (метод «шрапнельного выстрела»): новые ПЭП, как правило, добавляли к старым, обосновывая это сочетанием разных механизмов действия. Только в конце 1950-х гг. были внедрены нормативные требования по предоставлению фармакологической информации фармацевтической промышленностью, систематически начали измерять сывороточные уровни ПЭП, изучать межлекарственные взаимодействия. Активное изучение ПЭП, синтез новых эффективных препаратов, накопленный эмпирический опыт и результаты клинических исследований в конце 1970-х гг. привели к изменению подходов к лечению эпилепсии. Оптимальной стартовой стратегией стала считаться монотерапия. Это оказалось возможным благодаря внедрению в практику новых ПЭП широкого спектра действия – карбамазепина и вальпроатов.

80-90-е гг. прошлого века стали началом современного подхода к исследованию ПЭП с позиций доказательной медицины. В обязательную практику вошло проведение рандомизированных клинических исследований. Десятки новых ПЭП были изучены и выведены на рынок: вигабатрин, габапентин, ламотриджин, зонисамид и др. Фундаментальные исследования, направленные на поиск лечения медикаментознорезистентной эпилепсии, заложили основу для создания ряда препаратов с принципиально отличной от традиционных ПЭП структурой: ретигабина, руфинамида, топирамата, леветирацетама, лакосамида. В последние годы международными регуляторными организациями было одобрено несколько новых ПЭП, на которые клиницисты возлагают большие надежды: перампанел, эсликарбазепина ацетат, бриварацетам, каризбамат и др.

Профессор Т.А. Литовченко обратила внимание на то, что в Украине доступны практически все современные ПЭП. Примером может служить линейка препаратов высокого качества компании ACINO Group, Швейцария – Вальпроком (вальпроат натрия), Ламотрин (ламотриджин), Левицитам (леветирацетам), Топирамакс (топирамат), которые заняли достойное место в арсенале украинских врачей и благодаря доступной цене позволяют охватить необходимым лечением больше пациентов.

Особенности противоэпилептической терапии у взрослых



Заведующая кафедрой внутренней медицины с курсом нейродисциплин Днепровского медицинского института традиционной и нетрадиционной медицины Алла Григорьевна Кириченко осветила современные принципы фармакотерапии эпилепсии. В 2005 г. рабочая группа Международной противоэпилептической лиги (ILAE) впервые ввела дефиницию «разрешение эпилепсии», что свидетельствует о значительных успехах в лечении этой группы заболеваний и подтверждает, что при определенных условиях возможно достижение полного контроля над припадками и даже снятие диагноза «эпилепсия». В настоящее время главенствующей стратегией фармакотерапии эпилепсии, отраженной в последних рекомендациях ILAE, является монотерапия, и только при неэффективности двух последовательно назначенных ПЭП в адекватных дозах следует переходить к двойной или тройной комбинации. Выбор препарата осуществляется в соответствии с доказательной базой эффективности при разных типах припадков.

Иерархия ПЭП по эффективности подробно освещена в последнем обзоре доказательств ILAE (T. Glauser et al., 2013). При начальной монотерапии у взрослых с вновь диагностированными или нелеченными парциальными припадками карбамазепин, леветирацетам, фенитоин и зонисамид обладают установленной эффективностью (уровень А), вальпроевая кислота – вероятной (уровень В), габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат и вигабатрин – возможной (уровень С); клоназепам и примидон оказывают потенциальный эффект (уровень D). При начальной монотерапии вновь диагностированных или нелеченных парциальных приступов у пациентов пожилого возраста габапентин и ламотриджин обладают установленной эффективностью (уровень А), карбамазепин – вероятной (уровень С), топирамат и вальпроевая кислота – потенциальной (уровень D). У пожилых пациентов рекомендуется начало монотерапии с 1/3 или 2/3 минимальной дозы ПЭП, более медленный темп титрации.

В вопросах лечения взрослых с генерализованными тонико-клоническими припадками ощущается дефицит доказательной базы. В данной категории по-прежнему отсутствуют препараты с уровнями доказательств А и В. В качестве начальной монотерапии карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат и вальпроевая кислота обладают вероятной (уровень С), а габапентин, леветирацетам и вигабатрин – потенциальной (уровень D) эффективностью. Вместе с тем доказательства IV класса указывают, что карбамазепин и фенитоин могут ухудшать течение генерализованных тонико-клонических приступов. Доказательно обоснованные принципы выбора ПЭП внедрены в национальные руководства по лечению эпилепсии, в том числе в Унифицированный клинический протокол МЗ Украины (приказ № 276 от 17.04.2014 г.).

Леветирацетам – антиконвульсант нового поколения

Заведующая кафедрой фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко охарактеризовала ПЭП нового поколения леветирацетам с точки зрения фармаколога.

Леветирацетам – один из последних ПЭП, внедренных в клиническую практику. Он отличается от других ПЭП как по химической структуре, так и по механизмам противоэпилептического действия. Имея структуру молекулы, схожую с пирацетамом, леветирацетам проявляет ноотропные свойства. Его уникальным и основным механизмом действия считают связывание с белком-транспортером SV2A, необходимым для функционирования везикул, несущих нейромедиаторы, и нормальной нейротрансмиссии. Кроме того, у леветирацетама описаны свойства усиления ГАМК-эргического и глицинэргического торможения, модулятора ионных каналов калия и кальция. Совокупность механизмов определяет широкий спектр действия: леветирацетам эффективен при парциальных и генерализованных припадках.

Важной особенностью леветирацетама является специфическая способность точечно подавлять очаги эпилептогенеза, что позволяет расценивать его как антиконвульсант с фармакопрофилактическим эффектом.

Отличия по основному механизму действия от традиционных и других новых ПЭП объясняют высокую эффективность леветирацетама при фармакорезистентной эпилепсии как в режиме монотерапии, так и в дополнение к ранее назначенным препаратам. Вместе с тем отсутствие метаболизма в печени, связывания с белками плазмы крови, значимых взаимодействий с другими ПЭП, тератогенности, а также минимум побочных эффектов делают леветирацетам одним из самых безопасных современных препаратов для лечения эпилепсии, особенно в детском возрасте. Линейная фармакокинетика и высокая биодоступность исключают необходимость в лабораторном мониторинге функции печени и концентрации препарата в плазме крови.

Левицитам от компании «Асино Фарма Старт» – отечественный препарат леветирацетама швейцарского качества, производимый по стандартам GMP (надлежащая производственная практика). Качество субстанции контролируется в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи. Левицитам в форме орального раствора зарегистрирован в Украине по европейскому досье, на основании данных исследований, предоставленных производителем (Блуфарма-Индустрия Фармасьютика, С.А., Португалия). В настоящее время продолжается постмаркетинговое исследование (IV фазы) эффективности и переносимости орального Левицитама. С таблетированной формой препарата, которая производится в Украине на мощностях завода «Фарма Старт», проведено сравнительное исследование клинической эффективности и переносимости с оригинальным препаратом.

Возможности терапии депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией

Доцент кафедры психиатрии факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», кандидат медицинских наук Сергей Григорьевич Носов осветил проблему депрессивных расстройств (ДР) у пациентов с эпилепсией. Известно, что аффективные расстройства, особенно депрессия, среди пациентов с эпилепсией встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. В отечественном протоколе оказания медицинской помощи пациентам с эпилепсией вопросы диагностики и лечения коморбидной депрессии изложены недостаточно. Осведомленность врачей в данном вопросе позволит глубже понимать общие патогенетические закономерности развития эпилепсии и депрессии, точнее оценивать течение психопатологии, прогноз и исходы, правильно организовывать и проводить лечение. В лекции были детально рассмотрены классификация ДР по отношению к эпилептическим припадкам, их типология и влияние на течение эпилепсии, дифференцированные подходы к терапии. При обсуждении фармакотерапии сделан акцент на применение ПЭП с антидепрессивным и противотревожным эффектами (ламотриджин, карбамазепин, вальпроаты, прегабалин). В ряде случаев периктальную аффективную симптоматику удается купировать повышением доз этих препаратов. Следует также помнить, что некоторые ПЭП при хорошем контроле эпилептических припадков могут вызывать или усиливать ДР (барбитураты, клоназепам, фелбамат, топирамат, вигабатрин). В лечении преиктальных и постиктальных ДР находят место антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетин, эсциталопрам), короткие курсы бензодиазепиновых транквилизаторов (феназепам, клоназепам), а при трансформации в интериктальную депрессию – нейролептики с антидепрессивным эффектом (кветиапин, рисперидон, амисульприд).

В нейропсихиатрическом портфеле компании «Асино Фарма Старт» представлены многие из перечисленных препаратов: кроме уже упоминавшихся ПЭП, в активе отечественного производителя – качественные генерики кветиапина (Кветирон), рисперидона (Эридон), амисульприда (Солерон), а также представители класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – Пароксин и Эсцитам.

Когда абсансы имеют конкретную причину

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии Ужгородского национального университета, доктор медицинских наук Михаил Михайлович Орос представил два клинических случая идиопатической эпилепсии с абсансами, при которых тщательный диагностический поиск привел к обнаружению причины неврологической симптоматики. В первом случае девочка в возрасте 2 лет и 2 мес испытывает кратковременные потери контакта с родителями; со слов матери, нарушения сознания. По наблюдениям матери, приступы участились после перехода на диетическое питание в связи с диатезом. Ребенок рожден от второй беременности, протекавшей нормально. Абсансы наблюдаются на фоне задержки физического и умственного развития. По результатам видеоэлектроэнцефалографии установлен диагноз идиопатической эпилепсии. Предприняты попытки фармакотерапии ламотриджином, вальпроатами, сукцинимидом. Наилучший эффект получен на комбинации вальпроата и топирамата, однако припадки продолжаются. В связи с этим докладчик напомнил особенности дозирования топирамата (Топиромакс) и ламотриджина (Ламотрин) у детей и взрослых, обратил внимание на необходимость индивидуальной титрации дозы. Максимальная суточная доза ламотриджина 400 мг может оказаться эффективной после неудачной попытки терапии в дозе 200 мг/сут. Но в комбинации с вальпроатами максимальная суточная доза ламотриджина составляет 200 мг, а темп титрации также должен быть в 2 раза медленнее.

Во втором клиническом случае представлена женщина в возрасте 23 лет с длительным анамнезом абсансов и миоклоний, начиная с первого года жизни, на фоне задержки физического и умственного развития. Многочисленные попытки терапии разными ПЭП (на момент осмотра – вальпроевая кислота 750 мг/сут и зонисамид 300 мг/сут) оказались безуспешными.

В обоих случаях с помощью зарубежных коллег был диагностирован синдром Де Виво (описан Даррилом Де Виво – директором исследовательской лаборатории детской неврологии Колумбийского университета, г. Нью-Йорк, США). Причиной является наследственный дефицит транспортера глюкозы GLUT1 вследствие мутации SLC2A1. В результате нарушения транспорта глюкозы в нейроны последние находятся в состоянии хронического энергетического голодания, что и проявляется целым рядом неврологических симптомов, включая общую задержку развития и эпилепсию. Пациенты с этим синдромом, как правило, плохо отвечают на фармакотерапию. Методом лечения является кетогенная диета, которая активирует альтернативные пути энергетического обмена нейронов.

Эпилепсия как проявление врожденной мальформации коры головного мозга

Доклад кандидата медицинских наук Елены Петровны Шестовой из неврологического центра клиники «Медицинская помощь детям и взрослым» (г. Днепр) был посвящен пока еще малоизученной проблеме генерализованных мальформаций коры головного мозга. Эти состояния диагностируются относительно редко в связи с несовершенством существующих классификаций врожденных анатомических пороков центральной нервной системы и низкой доступностью визуализирующих методов диагностики (диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, трактография) для комплексной оценки строения головного мозга. Клиническими проявлениями генерализованных мальформаций могут быть задержка психомоторного развития, очаговые неврологические синдромы, эпилепсия (эпилептический синдром) и другие пароксизмальные состояния, которые вызывают трудности при диагностике и часто являются устойчивыми к политерапии ПЭП.

Какие ПЭП подходят детям?

Доцент кафедры детской неврологии и медико-социальной реабилитации Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Людмила Афанасьевна Панасюк представила результаты мониторинга оказания медицинской помощи диспансерной группе детей с эпилепсией в Киеве, состоящей на учете у детских неврологов. Проведенный в 2016 г. мониторинг является моделью для формирования реестра детей с эпилепсией в Украине. Одной из целей мониторинга является объективная оценка необходимости в основных ПЭП для планирования государственных программ закупок. Учитывая сложность точной диагностики, в мире отмечается тенденция включения в протоколы лечения преимущественно препаратов с широким спектром действия на известные механизмы развития эпилепсии. Эта тенденция прослеживается и по данным киевского реестра: около трети детей получают терапию препаратами вальпроевой кислоты. Специалист напомнила, что согласно Унифицированному протоколу лечения эпилепсии у детей рекомендуется начинать и продолжать терапию оригинальными ПЭП или генериками, произведенными по стандартам GMP с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. При достижении стойкого контроля над припадками смена ПЭП у детей противопоказана.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

LEVI-PIM-122017-037

Вальпроком хроно

Вальпроат натрію / вальпроєва кислота

- Доведена ефективність при біполярному афективному розладі (маніакальний епізод)[1]
- Препарат першої лінії для терапії всіх форм епілепсії[2, 3]
- Один з найдоступніших за ціною вальпроатів в Україні[4]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО, 500 ХРОНО
Діюча речовина. Вальпроат натрію/вальпроєва кислота. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії. 1 таблетка Вальпрокому 300 хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). 1 таблетка Вальпрокому 500 хроно містить вальпроату натрію 333 мг і вальпроєвої кислоти 145 мг (що відповідає 500 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот. **Фармакологічні властивості.** Протисудомний препарат пролонгованої дії. Інгібує ГАМК-трансферазу, гальмує біотрансформацію ГАМК (інактивацію), стабілізує і підвищує її вміст у центральній нервовій системі. Стимулює центральні ГАМК-ергічні процеси (у т. ч. гальмівні стрес-лімітуючі), знижує збудливість та судомну готовність моторних зон головного мозку. **Показання.** Для дорослих та дітей: як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами: для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто; для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без). Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі, гострий гепатит, хронічний гепатит, випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами, печінкова порфірія, комбінація з мефлохіном і препаратами звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), діти з масою тіла менше 20 кг, діти віком до 6 років. **Побічні реакції.** Анемія, тромбоцитопенія, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, гіпонатріємія, сплутаності свідомості, сонливість, головний біль, атаксія, ністагм, дрібноамплітудний постуральний тремор, парестезія, погіршення пам'яті, екстрапірамідні розлади, судоми, ізольовані ступорні стани, агресія, роздратованість, зниження слуху, втрата слуху, нудота, блювання, біль в епігастрії, діарея, порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубіну у сироватці крові), реакції гіперчутливості, випадання волосся, аменорея, порушення менструального циклу тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/2169/01/01, №UA/2169/01/02, Наказ МОЗ України від 18.09.14 №652. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Rosa A.R. et al. Is Anticonvulsant Treatment of Mania a Class Effect? Data from Randomized Clinical Trials. CNS Neuroscience & Therapeutics; 17 (2011): 167–177. 2. Haddad P.M. et al. Drug Metab. Toxicol. 2009; 5(5): 539–551. 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при епілепсії, затверджений Наказом МОЗ України №276 від 17.04.2014. 4. Тижневик «Аптека», http://www.apteka.ua.Number 464/14, Clin. Report. Jan. 2016.

VALP-IMI-122017-007

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino
Швейцарські стандарти якості

Шаг за шагом к европейским стандартам диагностики и лечения эпилепсии

Украинская противоэпилептическая лига (УПЭЛ) – всеукраинское объединение специалистов здравоохранения, занимающихся врачебной деятельностью и научными исследованиями в сфере эпилептологии. Членами этой организации являются неврологи, психиатры, нейрохирурги, радиологи, врачи функциональной диагностики. За более чем 20 лет своего существования УПЭЛ вывела проблему эпилепсии из тени, актуализировав ее на национальном уровне, способствовала дестигматизации пациентов и диагноза «эпилепсия», организации надлежащей специализированной помощи. В настоящее время организация продолжает вести борьбу с социальной дискриминацией пациентов с эпилепсией, занимается решением вопросов предоставления им надлежащей специализированной помощи. В сотрудничестве с Международной противоэпилептической лигой (ILAE) УПЭЛ ведет образовательную работу среди врачей.

По традиции, подводя итоги пятилетней деятельности организации, мы поинтересовались планами на будущее у **президента УПЭЛ, доктора медицинских наук, профессора Андрея Евгеньевича Дубенко.**

? Андрей Евгеньевич, что изменилось за последние пять лет в отечественной эпилептологии?

– Отрадно, что в это непростое для страны время мы продолжаем двигаться вперед. Во-первых, можно с уверенностью говорить о том, что в Украине началось широкое внедрение хирургических методов лечения эпилепсии. Еще 7-8 лет назад такие вмешательства были единичными, а у врачей не было сформировано отношение к хирургии как к методу выбора тактики ведения фармакорезистентной эпилепсии. Сегодня наши нейрохирурги владеют практически всеми методиками, применяющимися в мире. Лидерами в этом направлении являются Ужгородский центр нейрохирургии и Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины (г. Киев). За последние несколько лет была усовершенствована диагностическая база, позволяющая проводить адекватную предоперационную подготовку пациентов. Имеются в виду в первую очередь более широкое внедрение видео-ЭЭГ-мониторинга, увеличение количества томографов с высокой напряженностью магнитного поля (1,5 Тл и выше) для получения изображений высокого разрешения, внедрение специальных диагностических программ, например, для диагностики склероза гиппокампа.

К достижениям УПЭЛ следует отнести и появление в 2014 г. унифицированных протоколов диагностики и лечения эпилепсии для детей и взрослых пациентов. Так что теперь у врачей есть четко прописанный алгоритм диагностики и лечения, а также нормативная база для повседневной практики, которые основаны на доказательной медицине и лучшем мировом опыте.

Ежегодно проходит конференция УПЭЛ, где собираются лучшие врачи-неврологи, нейрохирурги, психиатры, специалисты функциональной диагностики. Следующая, 22-я по счету, конференция планируется в мае 2018 г. в г. Днепре.

УПЭЛ продолжает расширять международное сотрудничество. В ноябре прошлого года в Киеве прошел Первый региональный украинский конгресс (Controversies in Neurology), аккредитованный Европейским аккредитационным советом непрерывного медицинского образования (EACCME). В июне 2018 г. впервые в Украине планируется проведение Восточноевропейского образовательного курса «Возрастные аспекты эпилепсии». Это мероприятие европейского уровня, организатором и спонсором которого выступает Комиссия по европейским делам Международной противоэпилептической лиги (ILAE-CEA).

В настоящее время ведется работа по подготовке адаптированного перевода новой классификации эпилепсии и эпилептических припадков, принятой ILAE в июле 2017 г.

? Чем была продиктована необходимость пересмотра классификации эпилепсии?

– Пересмотр классификации был обусловлен несколькими обстоятельствами. Во-первых, новая классификация должна способствовать взаимопониманию между врачами, которые занимаются пациентами с эпилепсией. Во-вторых, позволяет подбирать адекватное лечение, ориентированное, как правило, на тип приступов. В-третьих, определение типов приступов помогает распределить пациентов по группам в зависимости от этиологии эпилепсии или конкретного синдрома (например, геластические приступы при гамартоме гипоталамуса). В-четвертых, классификация позволяет ученым сосредоточить свои исследования на механизмах приступов разных типов. И, наконец, она помогает пациентам описать свои приступы.

Мотивы для пересмотра классификации эпилепсии 1981 г. приведены ниже.

1. Некоторые типы приступов, например тонические судороги или эпилептические спазмы, могут иметь очаговое или генерализованное начало.

2. Отсутствие знаний о начале приступа делает припадки неклассифицированными по системе 1981 г., поэтому их сложно обсуждать.

3. В ретроспективных описаниях приступов не указывается на уровень сознания или наличие нарушений сознания, хотя это является основной характеристикой приступов.

4. Некоторые термины, которые существуют на данный момент, не получили общего одобрения или остаются непонятными, например «психические» или «частичные/парциальные», «сложные парциальные» и «дискогнитивные».

5. Некоторые важные типы припадков не были включены в предыдущую классификацию.

Ключевыми моментами для пересмотра классификации эпилепсии являются следующие:

• ILAE-CEA предлагает пересмотреть основы классификации эпилепсии, предназначенные для использования наряду с классификацией типов приступов.

• Уровни диагностики: тип приступа, тип эпилепсии (очаговая, генерализованная, комбинированная генерализованная и очаговая, неизвестная).

• Этиологический диагноз следует рассмотреть при первом обращении пациента и при каждом последующем диагностическом шаге; диагноз эпилепсии у пациента может классифицироваться более чем по одной этиологической категории.

• Термин «доброкачественный» заменяется терминами «самоограниченный» и «фармакочувствительный», которые следует использовать в случаях, когда они могут быть соответственно применены.

• Термины «энцефалопатия развития» и «эпилептическая энцефалопатия» используются полностью или частично в случаях, когда эти термины могут быть соответственно применены.

Данной теме, в частности, был посвящен президентский симпозиум последнего Всемирного конгресса эпилептологов, который состоялся осенью в г. Барселоне (Испания). Такой же симпозиум с участием зарубежных экспертов мы планируем провести в мае 2018 г. в рамках XXII конференции УПЭЛ.

Кроме того, хочу отметить, что начал работать новый сайт УПЭЛ (ulae.org.ua), где можно найти информацию о деятельности организации, узнать о запланированных конференциях и образовательных курсах, которые проводятся в Украине и за рубежом. В разделе «Журналы» есть ссылки на материалы, публикуемые в открытом доступе ведущими профильными международными изданиями Epilepsia и Epileptic Disorders.

Продолжается ли работа над созданием национального регистра пациентов с эпилепсией?

– Сейчас мы находимся в начале этого пути. Создана электронная база регистра, позволяющая вносить данные пациентов и обрабатывать их в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных». Что касается наполнения регистра, то пока мы внедряем только пилотные проекты в двух областях. В регистр взрослых пациентов уже внесены данные по Харьковской и Закарпатской областям. В детском регистре имеется информация только по Харьковской области. Регистры крайне необходимы, поскольку официальная статистика Министерства здравоохранения, к сожалению, не предоставляет многих данных, нужных нам для анализа эффективности оказания медицинской помощи пациентам с эпилепсией. Вот почему мы рассчитываем на содействие Минздрава в решении этого вопроса.

Что нового в медикаментозной терапии эпилепсии? Доступны ли в Украине все необходимые препараты?

– Глобального прорыва за последние годы не произошло. Новые противоэпилептические препараты (ПЭП) разрабатываются и выводятся на фармацевтический рынок регулярно. Но это приводит, скорее, к улучшению переносимости терапии, чем к повышению ее эффективности. Что касается препаратов для постоянной терапии эпилепсии, то в Украине представлен практически весь их спектр. А вот с препаратами для лечения эпилептического статуса ситуация складывается намного хуже. В нашем распоряжении пока только диазепам и инъекционная вальпроевая кислота. Не зарегистрированы бензодиазепины с коротким периодом полувыведения, такие как лоразепам и мидазолам. Нет препаратов с альтернативными способами введения – диазепама в форме ректальных тубов и буккального мидазолама. Отсутствуют инъекционные формы фенитоина, фенобарбитала, леветирацетама, которые применяются при эпилептическом статусе за рубежом. Таким образом, на сегодняшний день мы очень ограничены в выборе средств, позволяющих купировать это тяжелое и потенциально опасное для жизни состояние. Важно отметить, что эпилептический статус – это не только, как многие склонны считать, удел больных эпилепсией. Это неотложное состояние может возникать в дебюте любой мозговой катастрофы.

Какие методы лечения эпилепсии, применяющиеся за рубежом, еще в недостаточной степени внедрены в Украине?

– Десять лет назад медицинский туризм, связанный с решением проблемы эпилепсии, был обусловлен в большей степени отсутствием в Украине хирургического направления лечения. Однако сейчас у нас представлены практически все инвазивные и малоинвазивные методы, включая стимуляцию блуждающего нерва, и к помощи зарубежных клиник и лабораторий прибегают для верификации диагнозов редких генетических и метаболических синдромов в тех случаях, когда наша лабораторная база не позволяет выполнить необходимые анализы. Это касается не только эпилепсии. Вместе с тем в последние годы орфанным заболеваниям стало уделяться гораздо больше внимания, существенно увеличились и возможности их лабораторной диагностики.

Как вы оцениваете успехи в лечении резистентных эпилепсий?

– У нас в стране соотношение случаев достижения успешного контроля припадков и медикаментозной резистентности, как и во всем мире, сохраняется неизменным – примерно 70 на 30%. Однако теперь во многих случаях помогают хирургические вмешательства, поэтому резистентных больных становится меньше. Следует отметить, что хирургическое лечение не является радикальным методом излечения эпилепсии – оно направлено именно на преодоление фармакорезистентности. Но это относится к случаям истинной фармакорезистентности. К большому сожалению, в реальной практике не всегда назначаются подходящие ПЭП в адекватных дозах, не всегда выдерживается длительность лечения и т.д. В результате очень часто приходится констатировать так называемую условную резистентность к терапии, связанную с неадекватными врачебными назначениями на первичном уровне. По опыту Харьковского лечебно-диагностического центра для больных эпилепсией Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3, начавшего свою работу в 2009 г., можно сделать вывод, что качество назначений на втором уровне оказания медицинской помощи несколько улучшилось, и, соответственно, повышается эффективность лечения. Большую роль в улучшении ситуации сыграла локальная образовательная кампания: были проведены три школы лечения эпилепсии, организованные при поддержке областного департамента здравоохранения, четвертая планируется в феврале 2018 г. Таким образом, качество предоставления медицинской помощи при эпилепсии во многом зависит от того, насколько активно работают городские, областные неврологи и местные департаменты здравоохранения.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

LEVI-PIM-122017-039

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Фамилия, имя, отчество .....
.....
.....

Специальность, место работы .....
.....

Индекс .....
город .....
село .....
район ..... область .....
улица ..... дом .....
корпус ..... квартира .....
Телефон: дом. .....
раб. .....
моб. .....
E-mail: .....

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....
.....
.....
.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....
.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Неврологія, психіатрія, психотерапія»? .....
.....

На какую тему? .....
.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации? .....
.....

М.М. Матяш, д. мед. н., професор, **Л.І. Худенко**, кафедра неврології, психіатрії та рефлексотерапії, Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

Мультимодальний підхід у лікуванні віддалених наслідків мінно-вибухової закритої черепно-мозкової травми та посттравматичного стресового розладу в учасників АТО

Уражальна сила контузійно-комоційного механізму дії сучасної високоенергетичної мінно-вибухової зброї, що використовується в бойових діях на Сході України, неабияк зросла. Енергія вибуху створює значний силовий тиск у радіусі дії вибухової хвилі, що викликає подразнення екстеро- й інтерорецепторів на чималій площі поверхні тіла та призводить до виникнення складних політравм. Стійкі вогнища збуджень у центральній нервові системі (ЦНС), які виникають унаслідок дії вибуху, спричиняють ураження головного мозку, що проявляється у вигляді комоційно-контузійного синдрому з подальшим розвитком мінно-вибухової закритої черепно-мозкової травми (МВ ЗЧМТ), а також ураження середнього та внутрішнього вуха, кісткових тканин, органів серцево-легеневої системи, черевної порожнини.

М.М. Матяш

У гострому стані пацієнти з такими пораненнями отримують невідкладну медичну допомогу на місці поранення, потім проходять лікування в медичних закладах другого рівня, а далі потрапляють у спеціалізовані військово-медичні центри. З початку воєнних дій у госпіталях ветеранів війни пройшли лікування та реабілітацію понад 14 тисяч учасників антитерористичної операції. У статистиці захворюваності пошкодження опорно-рухового апарату становлять 52,7% (контрактури суглобів, травми кісток і суглобів), ураження нервової системи – 33,2% (невропатії, радикулопатії, посттравматичні стресові розлади – ПТСР, соматоформні розлади). 85% патологій супроводжуються больовим синдромом. Індивідуальні особливості реагування на біль впливають на переживання болю. Вони зумовлені ситуаційним психологічним станом, характером соматичних порушень та їх локалізацією, природою патогенного фактора, індивідуальним життєвим досвідом особистості, культурологічними особливостями [13]. Патологічна дія хронічного болю спричинена відсутністю захисної й сигнальної функції, тобто втрачена позитивна терапевтична активізація пацієнта, що сприяє загоєнню виниклих пошкоджень [3, 6, 7].

Наслідки бойового стресу, зазнані поранення та супутні соматичні захворювання, такі як захворювання бронхолегеневої системи, шлунково-кишкового тракту, розвиток полірадикулоневритів, зумовлені складними умовами перебування в зоні бойових дій. Необхідність увесь час носити тяжке професійне військове спорядження призводить до виникнення захворювань хребта та хронічного больового синдрому. Причому невчасне діагностування й неадекватне купірування болю спричиняють поглиблення психоемоційних ускладнень від переживання бойового стресу й виникнення ПТСР у бійців [15, 16]. А часто присутня алкоголізація серед бійців ускладнює протікання й так не завжди вчасно діагностованої МВ ЗЧМТ.

Терапія больових синдромів – одна з актуальних проблем у загальній медичній практиці [1, 2]. Добре відомо, що адекватна аналгезія дає змогу значно покращити якість життя пацієнта, забезпечує більш ранню активізацію та прискорення функціональної реабілітації, знижує частоту ускладнень (серцево-судинних, тромбоемболічних, інфекційних тощо), сприяє скороченню строку перебування пацієнта в стаціонарі. Завдяки виразному аналгетичному ефекту системне введення опіоїдних аналгетиків традиційно розглядали як основу знеболювання. Водночас ці препарати не є золотим стандартом лікування сильного болю. За оцінками фахівців, ефективність знеболювання в разі призначення опіоїдів як монотерапії не перевищує 25-30%. Проблема полягає в тому, що ефективна аналгетична доза часто близька до тієї, яка викликає депресію дихання. Використання опіоїдів також асоціюється з ризиком довготривалої та перебільшеної седації чи психомоторного збудження, гіпотензії, нудоти та блювання, шкірного свербежу, затримки сечовипускання, закрепу, алергічної реакції, реактивації герпетичної інфекції, розвитку залежності від препарату чи гострої толерантності до опіоїдів. Значними недоліками препаратів цієї групи є необхідність їх ретельного обліку та присутність страху в пацієнтів і їхніх близьких перед прийомом опіоїдів, пов'язаного з можливістю розвитку опіоїдної залежності. Тому на сьогодні стандартом знеболювання при сильному та середньої інтенсивності болю є мультимодальна аналгезія, що передбачає призначення відразу декількох препаратів, які впливають на більшість ланцюжків у формуванні больового відчуття: рівень ноцицепторів, проведення імпульсу, больові центри в ЦНС, антиноцицептивну систему.

Метою мультимодального підходу є оптимізація аналгезії за рахунок посилення знеболювального ефекту й скорочення ризику розвитку небажаних явищ порівняно з монотерапією у вищих дозах. З усіх неопіоїдних аналгетиків найбезпечнішим і водночас найефективнішим вважають парацетамол у комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами. Якщо цього недостатньо, рекомендують застосування регіональної аналгезії. І тільки при сильно вираженому болю та/або неефективності ненаркотичних схем слід призначати опіоїди. Наявні внутрішньовенні лікарські форми парацетамолу перевершують пероральні та ректальні форми щодо безпеки та швидкості настання необхідного ефекту. Також у схеми знеболювання в пацієнтів із травматичними пошкодженнями включають регіональну анестезію. «Нейроаксіальна аналгезія» – загальна назва групи методів знеболювання, що діють саме на спинний мозок і його корінці. Інші назви цієї групи – «методи центральної блокади», «спінальні методи знеболювання» чи «центральна сегментарна блокада».

У дуже складній ситуації перебувають пацієнти, що перенесли ампутацію кінцівок. Якість їхнього життя в нашому сучасному суспільстві значно знижена, а переживання фантомно-больового синдрому ще більше погіршує їхнє становище. Тому правильно підібрана медикаментозна терапія та методи рефлексотерапії дають змогу полегшити страждання шляхом купірування больового синдрому, а методи психотерапії впливають комплексно на психофізіологічний стан пацієнтів, що сприяє їхній успішнішій психосоціальній адаптації.

Важливими при веденні пацієнтів, які перенесли ампутацію кінцівки, є профілактика й адекватна терапія фантомних болів. Для запобігання фантомним болям іще на етапі проведення оперативного втручання рекомендовано у стовбур нерва, що перетинається, вводити новокаїн. Далі такі пацієнти мають отримувати коферменти, антиоксиданти, нуклеотиди. З метою лікування фантомних болів рекомендовано призначати малі нейролептики в комбінації з протитривожними препаратами. У низці випадків допустиме застосування нейролептаналгезії (фентаніл + дроперидол).

Матеріал і методи дослідження

На базі центру функціональної неврології Київської обласної клінічної лікарні, Українського державного медико-соціального центру ветеранів війни для обстеження та проведення лікування було відібрано 108 пацієнтів – учасників бойових дій із МВ ЗЧМТ та ПТСР (102 чоловіки та 2 жінки) віком від 20 до 42 років (середній вік – 32,5 року).

До та після лікування всім пацієнтам проводили клініко-неврологічне обстеження та психологічне тестування [5, 11]. Психологічне тестування включало: структуроване клінічне інтерв'ю; оцінювання особливостей особистості за допомогою методики багатостороннього дослідження особистості, що представляє адаптований і рестандартизований варіант Міннесотського багатофазного особистісного опитувальника (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI) в модифікації Ф.Б. Березіна і співавт. (1976); застосування додаткової шкали PTSD MMPI; дослідження рис характеру за допомогою опитувальника акцентуації характеру Леонгарда – Шмішека; аналіз емоційного стану на підставі результатів тесту Люшера; оцінювання ступеня депресії та тривожності за допомогою шкал Гамільтона – Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) і Hamilton Rating Scale For Anxiety (HAM-A); застосування шкали реактивної та особистісної тривожності Спілбергера – Ханіна; шкали депресії Бека; шкали для клінічної діагностики ПТСР; шкали оцінювання тяжкості впливу травмувальної події; шкали оцінювання самопочуття, активності та настрою. Стан когнітивних функцій визначали за допомогою шкали оцінювання психічного стану Mini Mental Scale (MMS).

Результати та їх обговорення

Під час психологічного обстеження пацієнтів із МВ ЗЧМТ та ПТСР виявлено такі основні невротичні розлади: астенічний симптомокомплекс – у 42 пацієнтів (38,1%); тривожно-фобічний – у 19 пацієнтів (26,7%); істероформний – у 8 пацієнтів (11,3%); депресивний – у 17 пацієнтів (23,9%) (табл.).

При астенічному типі ПТСР переважали симптоми, характерні для виснаження нервової системи з вегетативними, сенсомоторними та афективними дисфункціями, з домінуванням відчуття погіршеної розумової діяльності та підвищеної втомлюваності, млявості. Низький фон настрою поєднувався з почуттям втрати задоволення від життя, переважанням думок про власну неповноцінність. Поведінка відрізнялася пасивністю. Для розладів сну характерна гіперсомнія з неможливістю піднятися з ліжка, відчуттям сонливості протягом усього дня.

Для тривожно-фобічного типу ПТСР були характерні високі рівні немотивованої тривоги з болісними переживаннями, при яких найчастіше відзначали пароксизми, інколи до панічних станів, із характером нав'язливості. Зареєстровано невротичні фобії з типово невротичним станом із патологічно вираженими страхами конкретних предметів або ситуацій. Характерним є відчуття внутрішнього дискомфорту, дратівливості, напруженості. Розлади сну супроводжували труднощі при засинанні, з домінуванням у свідомості тривожних думок про свій стан, страхом перед болісними сновидіннями. Характерними є пароксизмальні стани з відчуттям нестачі повітря, серцебиттям, пітливістю, ознобом.

Істероформному типу ПТСР властиві превалювання порушення вегетативних,

Таблиця. **Розподіл хворих за основним синдромом**

Усього	Астенічний синдром	Тривожно-фобічний синдром	Істероформний синдром	Депресивний синдром
108 пацієнтів	42 пацієнти (38,9%)	29 пацієнтів (26,7%)	11 пацієнтів (10,3%)	26 пацієнтів (24,1%)

сенсорних і моторних функцій (конверсійна форма), селективна амнезія за типом «умовної приємності та бажаності», підвищені рівні навіювання та самонавіювання на тлі афективно звуженої свідомості. Зміни форм поведінки, інколи до ступеня істеричної фуги. Рідше виявляють істероформні невротичні розлади у вигляді соматоформних розладів із приступами задухи, запаморочливих станів, не пов'язаних із серцево-судинною чи легеневою патологією. У пацієнта реєструють астазії-абазії, відчуття клубка в горлі, зрідка рухові розлади, з наступною м'язовою слабкістю та сонливістю.

При депресивному типі ПТСР спостерігали невротичні розлади, які виражалися неадекватною за силою та клінічними проявами депресією, що є наслідком психотравмувальних обставин, із виразною загальною загальмованістю, байдужістю до оточуючих. При депресивному типі ПТСР відсутні прояви вітальних компонентів, добові та сезонні коливання. Людина повністю зосереджена на психотравмувальній ситуації. Пацієнти скаржилися на дратівливість, почуття постійної втоми, розлади сну.

У ході узагальнення результатів клінічного й експериментального дослідження виражену депресію відзначено у 24,1% пацієнтів, які перенесли МВ ЗЧМТ. Вона виникала зазвичай у відновний період через 3-6 міс після травми. Це відповідає даним літератури, згідно з якими частка депресії серед осіб зі ЗЧМТ становить 11-25% [4, 8]. Переживання хронічного болю часто поєднується з тривогою й депресією та призводить до погіршення стану пацієнтів. Між цими станами створюється взаємозв'язок, при якому один стан посилює інший. Емоційні порушення є одним із факторів, що зумовлює хронізацію больового синдрому.

Відомо, що існують біологічна модель у розумінні болю, де біль – відчуття, в основі котрого лежить пошкодження тканини чи органа, та когнітивно-поведінкова модель, де зазначаються не тільки сенсорні механізми виникнення відчуття болю, а й когнітивні, емоційні та поведінкові особистісні характеристики. Згідно з когнітивно-поведінковою моделлю ці складові особистості визначають переносимість болю, больову поведінку та здатність боротися з цією проблемою, що доводить важливість психотерапії при лікуванні больового синдрому [10, 12].

У більшості пацієнтів (близько 80%), які зазнають складних травматичних ушкоджень, у майбутньому розвивається ПТСР; ці стани потребують адекватної та своєчасної корекції [9, 17]. У комплексному підході до лікування наших пацієнтів із МВ ЗЧМТ та ПТСР були використані методи групової психотерапії в поєднанні з індивідуальною та сімейною психотерапією. При медикаментозному лікуванні враховували наявність супутньої соматичної патології, різноманітність змін проявів і плину МВ ЗЧМТ та ПТСР, тому пацієнтам проводили комплексну терапію лікарськими засобами (ноотропи, судинні препарати, знеболювальні, венотоніки, полівітаміни з мікроелементами). За потреби застосовували протитривожні, снодійні препарати й антидепресанти [11, 14]. У зв'язку з частою алкогольною залежністю в учасників бойових дій проводили медикаментозну корекцію станів, обтяжених уживанням алкогольних напоїв. Також було застосовано рефлексотерапію (класична акупунктура, аурікулотерапія, електроакупунктура, лікувальна фізкультура та методи мануальної терапії).

Висновки

• Індивідуальні особливості реагування особистості на біль впливають на її переживання та зумовлюються ситуаційним психологічним станом, характером соматичних порушень і їх локалізацією, природою патогенного фактора, індивідуальним життєвим досвідом особистості, культурологічними особливостями.

• У результаті проведеного психологічного дослідження 108 пацієнтів із МВ ЗЧМТ та ПТСР виявлено такі основні невротичні розлади: астенічний симптомокомплекс – у 42 пацієнтів (38,1%); тривожно-фобічний – у 19 пацієнтів (26,7%); істероформний – у 8 пацієнтів (11,3%); депресивний – у 17 пацієнтів (23,9%).

• Переживання хронічного болю часто поєднується з тривогою й депресією та призводить до погіршення стану пацієнтів. Емоційні порушення є одним із факторів, що зумовлює хронізацію больового синдрому. Тому в комплексному підході до лікування пацієнтів із МВ ЗЧМТ та ПТСР обґрунтовано застосування методів групової психотерапії в поєднанні з індивідуальною та сімейною психотерапією.

Література

1. Боль. Руководство для врачей и студентов / Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 302 с.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. В.Л. Голубева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 330 с.
3. Вахнина Н.В. Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение / Н.В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 3. – С. 30-34.
4. Вознесенская Т.Г. Хроническая боль и депрессия / Т.Г. Вознесенская // Фарматека. – 2008. – № 6. – С. 10-15.
5. Діагностика та корекція психофізіологічних та психічних порушень здоров'я в післястресовий період: методичний посібник / Укр. н.-д. ін-т соц. і судової психіатрії та наркології МОЗ України, Укр. н.-д. ін-т медицини транспорту; уклад.: І.Я. Пінчук та ін.; за ред. І.Я. Пінчук та ін. – Одеса: Фенікс, 2015. – 109 с.
6. Данилов А.Б. Ноцицептивная и нейропатическая боль // Болевые синдромы в неврологической практике; под ред. В.Л. Голубева. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – С. 33-43.
7. Литвинцев С.В., Снедков Е.В., Резник А.М. Боевая психическая травма. – М: Медицина, 2005. – 432 с.
8. Матяш М.М. Психотерапевтичний аспект реабілітації хворих на травматичну енцефалопатію // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Випуск 20. Книга 2. – 2011. – № 7. – С. 323-328.
9. Михайлов Б.В. Инвалидность как хроническая психотравмирующая ситуация / Б.В. Михайлов, С.М. Мороз // Архив психиатрии. – 2008. – Т. 14, № 2 (53). – С. 4-8.
10. Малкіна-Пих І.Г. Психологічна допомога в кризових ситуаціях. – М.: Ексмо, 2005. – 960 с.
11. Оптимізація підходів до надання психіатричної допомоги відповідно до сучасних потреб учасників бойових дій: методичні рекомендації / Укр. НДІ соц. і суд. психіатрії та наркології МОЗ України та ін.; уклад.: Богомолець О.В., Пінчук І.Я., Друзь О.В., Хаустова О.О., Сичевський А.С. та ін. – К.: [б. в.], 2014. – 46 с.
12. Решетняк В.К. Механизмы патологической боли // В.К. Решетняк, М.Л. Кукушкин // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 2. – С. 34-39.
13. Хеселер М. Межкультурные аспекты работы с ветеранами войн // Исцеляющее искусство: международный журнал арт-терапии. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 40-59.
14. Эффективная терапия посттравматического стрессового расстройства / Под ред. Фоа Э.Б., Кина Т.М., Фридмана М.Дж.; пер. с англ. Агаркова В.А., Питта С.А., Ворона О.А., Калмыкова Е.С. и др.; под ред. Тарабриной Н.В. – М.: Когито-Центр, 2005. – 467 с.
15. Thomas H.V., Stimpson N.J., Weightman A.L., Dunstan F., Lewis G. Systematic review of multisymptom conditions in Gulf War veterans. Psychological Medicine. 2006; 36: 735-747.
16. Engel C.C., Liu X., McCarthy B.D., Miller R.F., Ursano R. Relationship of physical symptoms to posttraumatic stress disorder among veterans seeking care for Gulf War-related health concerns. Psychosom. Med. 2000; 62 (6): 739-45.
17. Liedl A., Knaevelsrud C. Chronic pain and PTSD: the Perpetual Avoidance Model and its treatment implications. Torture, 2008; 18 (2): 69-76.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28;**
поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,**
електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці –330 грн;
- на 6 місяців – 660 грн;
- на 12 місяців – 1320 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Цефанейро

Cefaneuro

Спокій від природи

- натуральний заспокійливий засіб
- для дорослих та дітей від 1 року
- не викликає звикання
- не викликає сонливості протягом дня
- простий режим дозування

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФАНЕЙРО

Склад: діючі речовини: 1 т. містить Avena sativa Ø 30 мг, Gelsemium trit. D4 30 мг, Ignatia trit. D4 30 мг, Passiflora incarnata Ø 30 мг, допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат. Фармакологічні властивості. Дія препарату обумовлена діючими речовинами, що входять до його складу, та виразно спрямована на нервову систему. Цефанейро чинить заспокійливу дію. Показання. Відповідно до принципів гомеопатії. Серед них: нервові збудження з розладами сну. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність та годування груддю. Спосіб застосування та дози. Дозу і тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Якщо не призначено іншу дозу, у випадку гострих станів дорослим слід приймати по 1 таблетці щопівгодини або щогодини, але не більше 6 разів на добу. У випадку хронічного перебігу захворювання приймати по 1 таблетці 1–3 рази на добу. Таблетку розчиняють у роті для покращення її ефективності. Застосовувати препарат більше одного тижня можна тільки після консультації з лікарем. Консультація з лікарем також потрібна у випадку, якщо, на думку пацієнта, ефективність препарату надто висока або надто низька. Діти. Перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем. Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 року. Тривалість курсу лікування залежить від перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Дітям віком 1–6 років слід приймати не більше половини дози для дорослого. Дітям віком 6–12 років слід приймати не більше ☒ дози для дорослого. Для дітей віком від 1 до 6 років таблетку можна подрібнити або розчинити у воді. Передозування. Про випадки передозування не повідомлялось. Побічні реакції. Не виявлені. На початку лікування гомеопатичним препаратом можуть тимчасово посилитись наявні симптоми, що потребує консультації лікаря. При індивідуальній непереносимості будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості. Р. п. № UA/14251/01/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Эффективность амантадина в терапии леводопаиндуцированной моторной дискинезии на фоне болезни Паркинсона

Существует клиническая потребность в разработке новых методов лечения пациентов с леводопаиндуцированной дискинезией (ЛИД) на фоне болезни Паркинсона (БП). Цель исследования – оценить эффективность и безопасность амантадина (ADS-5102) в дозе 274 мг с пролонгированным высвобождением в терапии ЛИД у пациентов с БП.

Методы. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании приняли участие взрослые пациенты с БП (n=121, из них 70 мужчин, средний возраст – 64,7 года), у которых в течение ≥1 часа в день наблюдались эпизоды выраженной моторной дискинезии на фоне приема леводопы. Все участники были рандомизированы на 2 группы: для перорального приема 274 мг ADS-5102 или плацебо 1 р/сут на протяжении 25 нед. В качестве первичной точки эффективности было принято изменение количества баллов от исходного по Унифицированной шкале оценки дискинезии спустя 12 нед. Вторичной конечной точкой стал период времени, в течение которого препарат для лечения БП не оказывал терапевтического воздействия на двигательные симптомы («off-time» период).

Результаты. По истечении 12 нед среднеквадратичное среднее изменение по Унифицированной шкале оценки дискинезии составило -15,9±1,6 балла в группе приема ADS-5102 (n=63) и -8,0±1,6 балла в группе плацебо (n=58) (ОР -7,9; 95% ДИ от -12,5 до -3,3; p<0,001). «Off-time» период в группе основного лечения и группе плацебо уменьшился на 0,6±0,3 ч и увеличился на 0,3±0,3 ч соответственно (ОП -0,9 ч; 95% ДИ от -1,6 до -0,2; p=0,02). Неблагоприятные события регистрировались чаще в группе активной терапии, чем в группе плацебо, в частности визуальные галлюцинации (23,8 vs 1,7% соответственно), периферические отеки (23,8 vs 0% соответственно) и головокружение (22,2 vs 0% соответственно). Нежелательные явления повлекли за собой отказ от лечения 13 (20,6%) пациентов, получавших ADS-5102, и 4 (6,9%) больных, получавших плацебо.

Выводы. Таким образом, капсулы с замедленным высвобождением амантадина (ADS-5102) в дозе 274 мг могут быть эффективным способом лечения ЛИД. Дополнительным преимуществом указанной терапии также является сокращение периода времени, в течение которого препараты для лечения БП не обеспечивают контроль двигательных симптомов. Настоящий препарат – первый в своем роде, оказывающий подобный терапевтический эффект.

Pahwa R., Tanner C.M. et al. ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study). A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. Published online June 12, 2017.

Ассоциация цирроза печени с риском развития инсульта: результаты когортного исследования

Установлено, что цирроз печени (ЦП) тесно взаимосвязан с внепеченочными геморрагическими и тромбоцитарными процессами, однако его цереброваскулярные осложнения все еще остаются не до конца изученными и понятыми. Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния ЦП на повышенный риск развития различных типов инсульта.

Методы. В крупномасштабном ретроспективном когортном исследовании были проанализированы медицинские данные 1 618 059 участников программы Medicare в возрасте >66 лет, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в период с 2008 по 2014 год. Из них у 1% пациентов (n=15 586; средний возраст – 74,1±6,9 года, 46,6% – женщины) диагностирован ЦП. В качестве первичной конечной точки было принято развитие любого типа инсульта, вторичной – развитие ишемического инсульта (ИИ), внутримозгового или субарахноидального кровоизлияний.

Результаты. За средний период наблюдения в 4,3 года 77 268 пациентов были госпитализированы по поводу инсульта. Частота развития инсульта в год составляла 2,17% (95% ДИ 1,99-2,36) у больных ЦП и 1,11% (95% ДИ 1,10-1,11) – у пациентов без цирроза. Повышенный риск нарушения мозгового кровообращения сохранялся после корректировки по демографическим характеристикам и факторам риска развития инсульта (ОР 1,4; 95% ДИ 1,3-1,5). Степень ассоциации оказалась выше для внутримозгового (ОР 1,9; 95% ДИ 1,5-2,4) и субарахноидального кровоизлияния (ОР 2,4; 95% ДИ 1,7-3,5), чем для ИИ (ОР 1,3; 95% ДИ 1,2-1,5).

Выводы. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что у пациентов с ЦП отмечается повышенный риск развития инсульта. Обращает на себя внимание и тот факт, что ассоциация ЦП с риском наступления геморрагического инсульта носит более выраженный характер в сравнении с вероятностью развития ИИ. По мнению ученых, выявленная взаимосвязь, возможно, объясняется возникновением на фоне ЦП смешанной коагулопатии, приводящей как к геморрагическим, так и тромботическим осложнениям.

Parikh N.S., Navi B.B. et al. Association Between Cirrhosis and Stroke in a Nationally Representative Cohort. JAMA Neurol. Published online 5 June 2017.

Эффективность миноциклина при клинически изолированном синдроме у пациентов с рассеянным склерозом

Миноциклин представляет собой антибиотик тетрациклинового ряда, обладающий хорошим профилем безопасности и иммуномодулирующими свойствами. В более ранних исследованиях была продемонстрирована эффективность миноциклина у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

Так, в одном из испытаний с участием пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС терапия миноциклином приводила к сокращению числа очагов поражения головного мозга, выявленных во время магнитно-резонансной томографии (МРТ) при контрастировании гадолинием, на 84% (p=0,03), а в другом исследовании – на 63% (p=0,08). Основываясь на обнадеживающих результатах предыдущих клинических испытаний, канадские ученые провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с целью определить, снижает ли миноциклин риск прогрессирования РС после первого клинического демиелинизирующего эпизода (клинически изолированного синдрома – КИС).

Методы. За период с 2009 по 2013 год к участию в исследовании были привлечены пациенты с КИС, имевшим место в течение 180 дней до начала испытания. В общей сложности 142 участника (средний возраст 35,8 года, 68,3% – женщины) прошли рандомизацию в 12 клиниках Канады. Участники были случайным образом распределены для перорального приема 100 мг миноциклина (n=72) или плацебо (n=70) 2 р/сут на протяжении 24 мес или до момента постановки диагноза РС. В качестве первичной конечной точки было принято прогрессирование заболевания (согласно модифицированным диагностическим критериям МакДональда 2005 года) в течение 6 мес после рандомизации. В качестве вторичных – прогрессирование болезни в течение 24 мес после рандомизации и видимые изменения на изображении МРТ через 6 и 24 мес (изменение объема очагов поражений в режиме T2, количества новых очагов в режиме T1 и совокупного числа всех имеющихся поражений).

Результаты. Нескорректированный риск прогрессирования РС в течение 6 мес после рандомизации в группе плацебо и группе миноциклина составил 61 vs 33,4% соответственно (ОР 27,6%; 95% ДИ 11,4-43,9; p=0,001). После корректировки на исходный объем очагов поражений разница в риске прогрессирования заболевания в течение 6 мес после рандомизации составляла 18,5% (95% ДИ 3,7-33,3; p=0,01), в то время как спустя 24 мес различия не достигли статистической значимости (p=0,06). Нежелательные явления в виде сыпи, головокружения и изменения цвета эмали зубов (дисколорит) чаще регистрировались у пациентов, получавших миноциклин, чем среди участников группы плацебо.

Выводы. Таким образом, терапия миноциклином позволяет достоверно замедлить прогрессирование заболевания у пациентов после КИС в первые 6 мес терапии, но не спустя 2 года лечения.

Metz L.M., Traboulsee A.L. et al. Trial of Minocycline in a Clinically Isolated Syndrome of Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med. 2017; 376: 2122-2133; 1 June 2017.

Распространенность антинейрональных антител у больных с эпилепсией неясной этиологии

В настоящее время распространенность аутоиммунной эпилепсии остается в значительной степени недооцененной. Выявление пациентов с эпилепсией аутоиммунной этиологии играет решающую роль в выборе терапии, поскольку такие больные нередко рефрактерны к стандартному противосудорожному лечению, но могут отвечать на иммунотерапию. Цель настоящего исследования заключалась в определении распространенности антинейрональных антител среди взрослых пациентов с эпилепсией неизвестной этиологии.

Методы. В исследовании участвовали пациенты с впервые возникшим эпилептическим приступом или установленным диагнозом эпилепсии неясного генеза, наблюдающиеся в неврологических отделениях в период с 2015 по 2016 год. Взятые у всех участников образцы сыворотки крови проанализировали на наличие антител аутоиммунного энцефалита, а также к тиропероксидазе (ТРО) и декарбоксилазе глутаминовой кислоты 65 (GAD65). В качестве первичной конечной точки было принято наличие в сыворотке крови антинейрональных антител.

Результаты. Из 127 участников исследования (68 мужчин и 59 женщин) 15 были впоследствии исключены в связи с установлением альтернативного диагноза. В общей сложности сывороточные аутоантитела, наличие которых предполагало потенциальную аутоиммунную этиологию эпилепсии, были выявлены у 39 (34,8%) больных. Более 1 антитела было обнаружено у 7 (6,3%) участников: у 3 (2,7%) – антитела к ТРО и комплексу потенциалзависимых калиевых каналов (VGKCc), у 2 (1,8%) – к GAD65 и VGKCc, у 1 больного – к ТРО и GAD65 и у 1 пациента – антитела к GAD65 и анти-Hu-антитела. Только 1 аутоиммунный маркер был выявлен у 32 (28,6%) больных. Среди 112 пациентов, включенных в исследование, у 15 (13,4%) были обнаружены антитела к ТРО, у 14 (12,5%) – к GAD65, у 12 (10,7%) – к VGKCc (из них у 4 положительным оказался тест на антитела к богатому лейцином, инактивированному в глиоме гену – LGI1) и у 4 (3,6%) – антитела к NMDA-рецепторам. Даже после исключения из анализа пациентов с антителами к ТРО и низким титром антител к GAD65 наличие других аутоантител достоверно указывало на аутоиммунную этиологию эпилепсии у 23 (20,5%) больных.

Исследователи отметили, что определенные клинические особенности течения эпилепсии (вегетативная дисфункция, нейропсихиатрические изменения, вирусный продромальный период, фацио-брахиальные дистонические приступы или лицевая дискинезия и мезиальный височный склероз), выявленные в ходе МРТ, тесно коррелируют с серопозитивностью. Серопозитивные пациенты были более, чем больные с эпилепсией неустановленной этиологии, склонны к благоприятному клиническому исходу, а именно к сокращению частоты эпилептических приступов или их отсутствию – 15 из 23 (65,2%) vs 24 из 89 (27,0%) соответственно (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,8-12,9; p=0,002). Сокращение частоты приступов у серопозитивных пациентов было ассоциировано с использованием иммуномодулирующей терапии.

Выводы. Среди взрослых пациентов с эпилепсией неясного генеза сывороточные антинейрональные антитела, указывающие на аутоиммунную этиологию заболевания, выявляются у меньшего числа больных. Однако определенные в ходе проведенного исследования клинические характеристики участников могут быть использованы для идентификации пациентов, у которых присутствие неврологических аутоантител наиболее вероятно.

Dubey D., Alqallaf A. et al. Neurological Autoantibody Prevalence in Epilepsy of Unknown Etiology. JAMA Neurol. 2017; 74 (4): 397-402.

Подготовила ***Дарья Коваленко***

Капсаицин при постгерпетической невралгии: потенциал средства первой линии

Постгерпетическая невралгия (ПГН) – осложнение латентной герпесвирусной инфекции, более известной как опоясывающий лишай. От 10 до 15% пациентов с типичной кожной сыпью, появляющейся в результате реактивации вируса, испытывают в продромальном периоде и/или после заживления кожи мучительную боль нейропатического характера.

Боль связана с повреждением кожных нервных окончаний и, как правило, медленно и недостаточно реагирует на терапию адъювантными аналгетиками – трициклическими антидепрессантами и антиконвульсантами, поскольку их эффект развивается постепенно. Кроме того, возможности пероральной терапии ограничены побочными эффектами этих препаратов, действующими на уровне центральной нервной системы (ЦНС) (M. Backonja et al., 2008).

В связи с очевидными недостатками фармакотерапии возрождается интерес к природным средствам и их производным. Лечебные свойства острого перца рода Capsicum обусловлены содержанием ключевого действующего компонента – капсаицина. Экстракт перца, или капсаицин, в местных лекарственных формах (мазях, кремах) при нанесении на кожу вызывает характерное ощущение жжения, которое эмпирически использовалось как отвлекающий фактор, способствующий облегчению болевого синдрома – мишени терапии. Современные исследования, проводимые в свете знаний о молекулярном функционировании нервной системы, показали, что механизм действия капсаицина сложнее, чем просто генерация отвлекающего жжения.

Капсаицин является лигандом рецепторов TRPV, принадлежащих к семейству неселективных ионных каналов, активируемых некоторыми веществами, например кислотами, а также температурой. TRPV1 – первый из открытых рецепторов этого типа, имеющий альтернативные названия – рецептор капсаицина или ваниллоидный рецептор 1. Функция TRPV1 – детекция температуры тела, а также ноцицепция. Этот температурный «датчик» генерирует характерное ощущение жжения при первой «встрече» с молекулой капсаицина. Однако при повторных аппликациях наступает аналгетический эффект. Считается, что он вызван локальной десенситизацией нейронов болевой и температурной чувствительности, несущих на своих мембранах TRPV1 (A.M. Bode и Z. Dong, 2011; S. Derry et al., 2013). Описан механизм «фармакологической абляции» (обратимой дегенерации) нервных окончаний кожи: под действием капсаицина наблюдалось снижение плотности эпидермальных нервных волокон, которая полностью восстанавливалась в течение 24 нед (W.R. Kennedy et al., 2010). В результате болевая трансмиссия блокируется на длительное время, однако без нарушений всех остальных видов чувствительности. Этот механизм капсаицина уникален и отличает его от других средств топической терапии боли, например лидокаина.

Группа исследователей из Австралии, Малайзии и Тайваня недавно опубликовала систематический обзор с метаанализом, посвященным вопросам применения капсаицина в качестве терапии ПГН у взрослых пациентов (Y.L. Yong et al. Frontiers in Pharmacology, 2017. doi: 10.3389/fphar.2016.00538). В обзор включали только рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования минимальной продолжительности 6 нед с участием взрослых пациентов с ПГН, в которых применялись топические формы капсаицина любых концентраций. Вопрос исследования был сформулирован так: является ли капсаицин достаточно эффективным и безопасным, чтобы стать средством первой линии в лечении ПГН?

Результаты исследований

Из 109 источников, обнаруженных при первичном поиске в биомедицинских базах данных, были отобраны 6 исследований, отвечающих критериям включения (табл.). Общее количество участников исследований – 1449. Длительность хронической нейропатической боли перед включением пациентов в исследования составила как минимум 3 мес.

Результаты исследований свидетельствуют в пользу эффективности терапии капсаицином. Положительная динамика по 11-бальной шкале боли (NPRS) относительно исходных оценок варьировала от -4,3% в исследовании Irving и соавт. до -31% в исследовании Bernstein и соавт. Результат в исследовании Webster и соавт. (2010b) не достиг статистической достоверности.

Количество пациентов, у которых в результате применения капсаицина оценки боли по NPRS уменьшились более чем на 30%, составило от 37% в исследовании Webster и соавт. (2010a) до 47% в исследовании Irving и соавт. с достоверными отличиями от контрольных групп. Следует отметить, что эти результаты получены при применении для лечения ПГН только капсаицина, без сопутствующей фармакотерапии.

Количество пациентов, у которых оценки боли по NPRS уменьшились более чем на 50%, определялось в трех исследованиях. В исследовании Webster и соавт. (2010b) таких пациентов было 39% в основной группе и 36% в контрольной (различия недостоверны); в исследовании Webster и соавт. (2010a) – 25 и 10% соответственно

НОВИНКА

Капсагама крем

капсаїцину 0,05%

На основі натуральних компонентів* — містить екстракт плодів перцю кайєнського

Має місцеву подразнюючу, знеболюючу та протизапальну дію*

ПОЛЕГШИТИ БІЛЬ
І ПОВЕРНУТИ ПОСМІШКУ

Інформація для використання. Капсагама крем – косметичний засіб на рослинній основі. **1 г Капсагама крему містить:** 6,6270-18,2919 мг стандартизованого м'якого екстракту перцю кайєнського (Капсикум), що відповідає 0,53 мг капсаїциноїдів в перерахунку на капсаїцин. *Інші складові:* сорбітан стеарат, макроголу стеарат, гліцерин 85%, середньоланцюгові тригліцериди, карбомер 980, феноксіетанол, очищена вода, розмаринова олія, натрію гідроксид, глюкозний сироп, барвник: титану діоксид Е171. Капсаїцин – це інгредієнт, який є в різних видах гострого перцю, наприклад кайєнського перцю, що робить його пекучим і гострим. Засіб використовується як місцевоподразнюючий, для зменшення помірного болю в стопі/гомілці/спині. Крем має і протизапальну дію. Капсаїцин спричиняє збільшення кровообігу, при цьому іноді спостерігається почервоніння шкіри та відчуття тепла. Ці реакції є нормальною відповіддю на дію крему та зазвичай швидко зникають. Іноді може спостерігатися відчуття печіння, свербіж. **Спосіб використання:** потрібно наносити смужку крему завдовжки 2 см (еквівалентно 1,1 мг капсаїциноїдів) на потрібні ділянки тричі на день та втирати його. Дати всмоктатися. Тривалість використання крему – не більше 8 тижнів. Не є лікарським засобом. **Капсагама крем не використовують:** якщо є гіперчутливість (алергія) до плодів кайєнського перцю чи інших перцевих рослин (капсикум), або до будь-якого з інших інгредієнтів крему; на пошкодженій шкірі (відкриті пошкодження, рани, запалення, інфекційні захворювання шкіри, екзема); на слизовій оболонці та поблизу очей; під час вагітності та годування груддю, дітям. Не слід одночасно наносити інші засоби на ділянки шкіри, оброблені Капсагама кремом, оскільки дія Капсагама крему при цьому може посилитися. Взаємодія може спостерігатися навіть якщо пройшло декілька годин після нанесення крему. **Термін зберігання після відкриття:** 3 місяці (40 г туба). **Виробник/Заявник:** «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина, Кальверштрасе 7, 71034, Бьоблінген. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/4839. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Інформація для використання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua

WÖRWAG PHARMA

Таблица. **Характеристики включенных в обзор исследований капсаицина при ПГН**

Исследование	Число пациентов (в основной/ контрольной группах)	Средний возраст, лет	Концентрация капсаицина, %	Длительность лечения, нед	Оценка по шкале Jadad*
Backonja и соавт., 2008	404 (206/196)	71	8	12	4
Webster и соавт., 2010a	299 (222/77)	71	8	12	4
Webster и соавт., 2010b	155 (102/53)	70	8	12	4
Irving и соавт., 2011	416 (212/204)	70	8	12	4
Watson и соавт., 1993	143 (74/69)	71	0,075	6	4
Bernstein и соавт., 1989	32 (16/16)	72	0,075	6	4

*Примечание. *Оценка методологического качества исследований от 0 (очень низкое) до 5 (скрупулезно точное).*

(различия достоверны); в исследовании Irving и соавт. – 30 и 21% соответственно (различия достоверны).

Во всех исследованиях по семибалльной шкале глобального впечатления об изменениях (PGIC) пациенты из групп капсаицина отметили улучшение по сравнению с контрольными группами. Все сравнения были статистически достоверными ($p<0,05$), кроме исследования Webster и соавт. (2010a), в котором p-значения для этого параметра были недоступны.

Во всех исследованиях прослеживалась стабильная тенденция к большей частоте побочных эффектов в группах активной терапии по сравнению с плацебо, однако p-значения, а значит, и достоверность различий, не были доступными для анализа.

Для метаанализа использовали данные пяти крупнейших исследований, кроме Bernstein и соавт. Как видно из рисунка, топический капсаицин во всех исследованиях и при анализе их в совокупности обеспечивал эффективное купирование боли по сравнению с плацебо.

Обсуждение результатов. Место капсаицина в экспертных рекомендациях

Основываясь на оценках по шкале NPRS, большинство исследований, включенных в обзор, демонстрируют, что топический капсаицин в режиме монотерапии оказывает относительно выраженное противоболевое действие при ПГН. В ходе тестирования пациентов по шкале PGIC большее число участников групп терапии отметили облегчение боли по сравнению с участниками контрольных групп во всех шести исследованиях. Больше пациентов групп терапии испытывали побочные эффекты по сравнению с группами контроля, однако статистическая значимость этих результатов не может быть определена из-за отсутствия количественных данных. Также не сообщалось, насколько выраженными были эти побочные реакции и как пациенты их переносили. Таким образом, вопрос переносимости терапии капсаицином остается открытым, поэтому авторы обзора не смогли ответить и на главный вопрос исследования: может ли капсаицин быть первой линией терапии ПГН?

Тем не менее по сравнению с антидепрессантами и антиконвульсантами с их частыми центральными побочными эффектами капсаицин представляется идеальным кандидатом в первую линию средств терапии нейропатической боли в связи с отсутствием влияния на ЦНС и прочих системных механизмов действия. На сегодняшний день он входит в международные и национальные руководства по ведению пациентов с нейропатической болью как адъювантное или альтернативное средство. Например, в руководстве Национального института совершенствования клинической практики

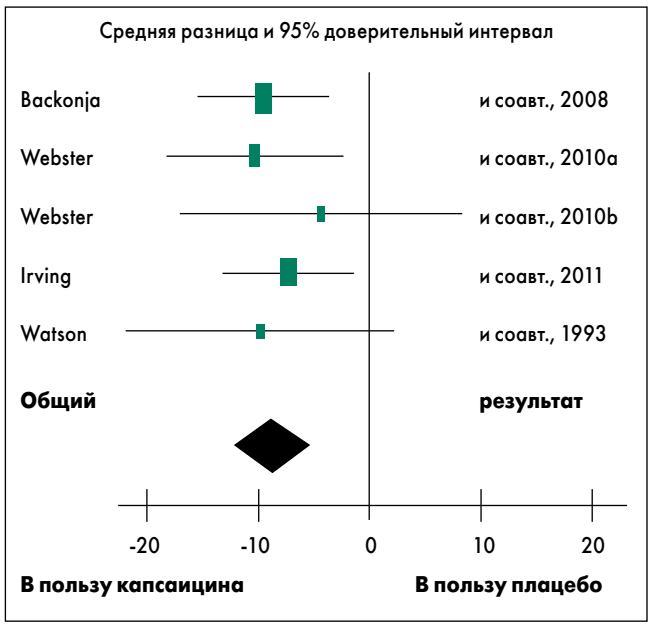


Рис. Результаты метаанализа пяти рандомизированных клинических исследований с капсаицином по сравнению с плацебо

Великобритании (NICE, 2013) лечение нейропатической боли рекомендуется начинать с назначения одного из альтернативных препаратов – амитриптилина, дулоксетина, габапентина или прегабалина, а в качестве второй линии использовать опиатные аналгетики. Вместе с тем NICE рекомендует «предлагать капсаициновый крем пациентам с локализованной нейропатической болью, которые избегают или не переносят оральную фармакотерапию».

На практике капсаицин успешно применяется как доступное безрецептурное средство в комбинации с аналгетиками первой линии при разнообразных нейропатических и ревматических болевых синдромах. Комбинация с включением топического капсаицина позволяет уменьшить дозы системных препаратов, а также повысить переносимость и эффективность терапии боли.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

ДАЙДЖЕСТ НЕВРОЛОГІЯ

Успешная профилактика рецидивов инсульта путем закрытия овального окна

На 3-й конференции Европейской организации инсульта (ESOC 2017) были представлены результаты 2 новых исследований: Gore-REDUCE и CLOSE, которые демонстрируют достоверное снижение частоты рецидивов инсультов при проведении хирургического закрытия открытого овального окна (ООО). Оба наблюдения были проведены при участии тщательно подобранных пациентов, у которых ООО рассматривалось как причина перенесенного нарушения мозгового кровообращения.

В многоцентровом исследовании Gore-REDUCE 664 пациента с ООО (80% имели шунт больших и средних размеров) были рандомизированы в соотношении 2:1 для окклюзии дефекта межпредсердной перегородки или получения монотерапии антиагрегантными препаратами. В качестве первичных конечных точек были приняты частота повторных ишемических инсультов (ИС) спустя ≥24 мес и возникновение нового инфаркта головного мозга (клинически проявившийся ИС или асимптомный инфаркт головного мозга, обнаруживаемый на МРТ через 24 мес) (табл.).

Таблица. **Основные результаты исследования Gore-REDUCE**

Конечная точка	Группа хирургического вмешательства (n=441)	Группа медикаментозного лечения (n=223)	ОР (95% ДИ)	Значение p
Годовой показатель рецидивов инсульта (на 100 человеко-лет)	0,39	1,70	0,23 (0,09-0,62)	0,001
Инфаркт головного мозга, n (%)	22 (5,7)	20 (11,3)	0,51 (0,29-0,91)	0,024

Примечания. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

В общей сложности рецидивы ИС были зарегистрированы у 6 пациентов группы хирургического лечения и у 12 больных группы медикаментозной терапии. В группе хирургического вмешательства частота новых случаев инфаркта мозга была ниже на 5,6%.

Среди пациентов, которым выполняли хирургическое вмешательство, чаще регистрировалась фибрилляция предсердий (ФП) (6,6 vs 0,4% соответственно), а также имели место серьезные нежелательные явления, в числе которых дислокация и тромбоз окклюдера, а также расслоение аорты.

В исследовании CLOSE приняли участие 663 пациента после криптогенного инсульта с ООО, аневризмой межпредсердной перегородки или шунтом больших размеров. Участники были рандомизированы в 3 группы: хирургического закрытия ООО, пероральной антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Средний период наблюдения составил 5 лет.

Рецидивы инсульта имели место у 4 пациентов группы антитромбоцитарной терапии, в то время как в группе хирургического вмешательства таких случаев не зарегистрировано (ОР 0,03; 95% ДИ 0-0,25; $p<0,001$). Нежелательные явления, среди которых ФП (4,6 vs 0,9%; $p=0,02$), трепетание предсердий (n=1), суправентрикулярная тахикардия (n=2), воздушная эмболия (n=1) и гипертермия (n=1), наблюдались чаще в группе хирургического вмешательства.

При сравнении групп медикаментозного лечения были выявлены статистически незначимые различия в частоте повторных ИС (7 vs 3 случаев в группах антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии соответственно; ОР 0,43; 95% ДИ 0,1-1,45; $p=0,17$). Массивные кровотечения имели место у 5,4% участников, принимавших антикоагулянты, и 2,3% больных, получавших антиагрегантную терапию ($p=0,18$). Специалисты отметили, что риск повторного инсульта был выше среди пациентов с ООО и аневризмой межпредсердной перегородки (2%), чем среди участников с шунтом крупного размера (0,5%).

По мнению авторов, несмотря на необходимость дальнейшего анализа данных, полученные результаты способны повлиять на современные клинические подходы к профилактике ИС уже в ближайшем будущем.

Finally, Success Reducing Recurrent Stroke With PFO Closure. Medscape, 17 May 2017. 3rd European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2017. Session PL01. Presented May 16, 2017.

Взаимосвязь между конкретными аутоиммунными заболеваниями и развитием деменции в будущем: результаты ретроспективного когортного исследования

Цель работы – изучить взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями, требующими госпитализации, и повышенным риском развития деменции в будущем.

Методы. В ретроспективном когортном исследовании были проанализированы национальные данные по стационарной медицинской помощи и летальности госпитализированных больных за период с 1999 по 2012 год. Были сформированы группа пациентов, поступивших в стационар с различными аутоиммунными заболеваниями, и контрольная группа лиц без аутоиммунных поражений для последующего наблюдения с целью определения вероятности развития деменции.

Результаты. В общей сложности по поводу аутоиммунных патологий были госпитализированы 1 833 827 пациентов. Количество больных в когорте с каждой нозологией варьировало от 1019 человек с синдромом Гудпасчера до 316 043 лиц с ревматоидным артритом. ОР развития деменции у больных после госпитализации по поводу аутоиммунных заболеваний в сравнении с контрольной группой составлял 1,20 (95% ДИ 1,19-1,21). С учетом типов деменции ОР равнялся 1,06 (95% ДИ 1,04-1,08) для болезни Альцгеймера и 1,28 (95% ДИ 1,26-1,31) – для сосудистой деменции. Из 25 изученных аутоиммунных заболеваний 18 достоверно ассоциировались ($p<0,05$, а для 14 патологий $p<0,001$) с развитием деменции в будущем, включая болезнь Аддисона (ОР 1,48; 95% ДИ 1,34-1,64), рассеянный склероз (ОР 1,97; 95% ДИ 1,88-2,07), псориаз (ОР 1,29; 95% ДИ 1,25-1,34) и системную красную волчанку (ОР 1,46; 95% ДИ 1,32-1,61).

Выводы. Таким образом, аутоиммунные заболевания ассоциированы с повышенным риском развития когнитивных нарушений. С учетом полученных результатов также можно предположить, что сосудистая деменция может быть одним из компонентов связи между аутоиммунной патологией и сосудистыми заболеваниями головного мозга. Для подтверждения имеющихся данных необходимы дальнейшие исследования.

Wotton C.J., Goldacre M.J. et al. Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: retrospective record-linkage cohort study, UK. J Epidemiol Community Health, 01 March 2017.

Подготовила ***Дарья Коваленко***

ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН[1]

- *препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу[2]*
- *швидке регресування симптомів тривоги[3]*

Коротка інструкція до застосування препарату ЛІНБАГ
Склад: діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. **Термін придатності.** 3 роки.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для більш докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua.

1. http://pharmxplorer.com.ua — для порівняння використовуються ціни дистриб'юторів в перерахуванні на 1 день лікування грудень, 2017 р. **2.** BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012. **3.** О.А. Левада.Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) ' 2010.

Р. п. UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08

SANDOZ A Novartis Division

3-02-ЛИН-РЕЦ-1017

С.Г. Бурчинский, к. мед. н., руководитель отдела информационного анализа, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства

С.Г. Бурчинский

Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии тревожных расстройств является сегодня одной из ведущих не только в неврологии и психиатрии, но и в общемедицинской практике в связи с частотой развития синдрома тревоги при самых разнообразных заболеваниях, относящихся к различным областям медицины. В целом в популяции те или иные проявления синдрома тревоги выявляются в 20-25% случаев, а среди амбулаторных пациентов в общетерапевтической и неврологической практике – до 30-40% [4]. При этом тревожные расстройства среди женщин отмечаются в 3-4 раза чаще, чем у мужчин, и во многих случаях сочетаются с неврозами, депрессиями, психосоматическими заболеваниями.

Развитие синдрома тревоги во всех случаях значительно ухудшает психоэмоциональное состояние больных, способствует усугублению невротизации личности, усложняет социальную адаптацию и снижает качество жизни, т.е. в данной ситуации тревога приобретает роль самостоятельного патогенетического фактора. Длительная тревожность способствует формированию или прогрессированию психосоматической патологии и неврозов, ухудшает течение и прогноз уже имеющихся различных соматических заболеваний [5, 10]. Наконец, тревожные расстройства являются характерным феноменом старения, значительно учащаясь и усугубляясь с возрастом. Среди таких возрастзависимых состояний следует назвать климактерический синдром, при котором тревожные проявления являются практически облигатным компонентом психоэмоционального дисбаланса, нередко доминирующим в клинической психопатологической симптоматике при данной нозологии, а также тревожность в рамках тех или иных форм когнитивных нарушений и т.д.

Одной из наиболее частых и социально значимых форм тревожных расстройств является генерализованное тревожное расстройство (ГТР).

Распространенность ГТР составляет 3-5%, а у больных соматических стационаров и амбулаторий эта патология выявляется в 6-10% случаев. Следует отметить, что среди различных форм тревожных расстройств ГТР составляет значительную долю – от 12 до 25% [1, 25]. При этом ГТР – самый распространенный вариант тревожных расстройств среди пациентов общей медицинской практики.

Диагностические критерии ГТР на протяжении последних десятилетий неоднократно пересматривались, что обусловлено продолжающимся уточнением его клинических проявлений и течения. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в качестве ключевого признака ГТР рассматривается генерализованная тревога, которая проявляется в форме тревожных опасений по поводу нескольких, не связанных между собой событий или видов деятельности [1, 10]. Характерными для ГТР также можно считать соматические проявления, которые чрезвычайно разнообразны и включают мышечное напряжение, симптомы вегетативной лабильности (тахикардия, кардиалгии, ощущение нехватки воздуха, тошнота, потливость), головокружение, головную боль и др. Согласно МКБ-10 для диагностики этого расстройства необходимо, чтобы указанные симптомы присутствовали на протяжении по крайней мере нескольких недель, а обычно – нескольких месяцев. Важно отметить, что в ряде исследований подтверждена связь ГТР и конкретных соматических заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, респираторные заболевания, мигрень и др.), что свидетельствует о серьезных медицинских последствиях, связанных с широким распространением ГТР [10, 21].

Патогенез тревожных расстройств достаточно сложен. По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации – от молекулярного до уровня целостного мозга [6, 10]. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса занимает ослабление ГАМК-эргической системы – основного регулятора тормозных процессов в центральной нервной системе (ЦНС). Именно нарушения ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют последующую дисфункцию серотонин-, катехоламин-, пептидергических и других нейромедиаторных систем, приобретающих уже в дальнейшем, при последующем развитии и прогрессировании тревожных расстройств роль самостоятельных патогенетических механизмов. На первичную роль ГАМК-эргических нарушений на рецепторном уровне указывает выявленное снижение числа бензодиазепиновых рецепторов, тесно сопряженных с $ГАМК_А$-рецепторами [6], а на возникающий при этом нейромедиаторный дисбаланс, в частности на ослабление холинергических процессов в ЦНС, – возможность достижения противотревожного эффекта при применении прямых агонистов М- и Н-холинорецепторов [21]. Это свидетельствует о тесной связи ГАМК- и холинергических механизмов в развитии тревожных расстройств и может объяснять частоту сочетанных тревожных и когнитивных нарушений в клинической практике. Другими нейромедиаторами, вовлеченными в патогенез ГТР, следует назвать серотонин, дофамин, глутамат, аденозин, ряд нейропептидов, т.е. практически все основные нейромедиаторные системы в ЦНС. Наличие отмеченного системного нейромедиаторного дисбаланса делает проблематичным в ряде случаев достижения клинически значимого противотревожного эффекта при применении препаратов избирательного ГАМК-эргического типа действия (как многие современные препараты анксиолитиков) и требует мультимодального фармакологического воздействия на различные нейромедиаторные системы, что на практике зачастую приводит к полипрагмазии и, соответственно, к повышению риска развития побочных эффектов и существенному удорожанию лечения.

Даже с учетом давнего развития фармакотерапии тревожных расстройств, и в частности ГТР, результаты клинического применения различных лекарственных средств с этой целью во многом остаются неудовлетворительными. Несмотря на широкое использование **бензодиазепиновых транквилизаторов** (БД) в терапии ГТР, оценка их эффективности при данной патологии весьма неоднозначна. Наряду с несомненной целесообразностью применения БД как инструментов купирования психических проявлений тревоги (собственно анксиогенный эффект), эти препараты обладают лишь незначительным действием в отношении соматического компонента ГТР, играющего важнейшую роль в клинической картине заболевания. Кроме того, широкий перечень побочных эффектов, особенно у БД первых поколений (хлордиазепоксид, диазепам, лоразепам), – выраженные психомоторные и когнитивные расстройства, миорелаксация, головокружение, а при более длительном приеме – возможность развития депрессии, синдрома отмены и лекарственной зависимости в сочетании со значительным потенциалом межлекарственного взаимодействия – нередко перекрывает достоинства препаратов БД и делает их применение у ряда пациентов с ГТР достаточно проблемным.

В последнее время значительную популярность в лечении ГТР завоевали **антидепрессанты** за счет своего более широкого действия на нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез ГТР (адрено-, серотонин-, дофаминергические). В качестве инструментов выбора терапии ГТР сегодня часто рассматриваются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этому способствовала достаточно высокая эффективность данных препаратов в сочетании с благоприятными по сравнению с препаратами трициклических антидепрессантов характеристиками безопасности. В то же время терапия препаратами СИОЗС имеет немало проблемных точек. Одна из них – отсроченность клинического эффекта данных препаратов, т.е. развитие анксиолитического действия только к концу 2-й – началу 3-й недели терапии [6, 7, 16], а на начальных этапах лечения возможно даже усиление тревоги [16]. Это нередко крайне тяжело переносится пациентами, резко ухудшает комплаенс и даже может быть опасным в плане формирования суицидального поведения. Кроме того, СИОЗС не лишены ряда побочных эффектов, часто клинически значимых – седации, нарушений сексуальной функции, в ряде случаев – более или менее выраженного холинолитического действия.

Аналогичные недостатки присущи и антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Кроме того, для них (особенно для венлафаксина) возможны такие побочные эффекты, как тремор, нарушения сна, развитие артериальной гипертензии, серотониновый синдром. Поэтому препараты СИОЗСН по критерию безопасности уступают препаратам СИОЗС, и у многих пациентов, в частности с ангионеврологической и кардиологической патологией, у лиц пожилого и старческого возраста, они не могут рассматриваться в качестве инструмента выбора в терапии ГТР.

Также остается под вопросом целесообразность широкого применения при ГТР препаратов **нейролептиков** – сульпирида, тиоридазина и кветиапина [1]. В целом данные препараты в большей степени корригируют поведенческие расстройства, сопряженные с тревогой (агрессивность, раздражительность), и в меньшей степени – собственно тревогу. Кроме того, у данных препаратов могут проявляться значимые побочные эффекты – гиперпролактинемия, метаболический синдром, экстрапирамидная симптоматика, что существенно ограничивает их клинические возможности и широту применения при ГТР.

Отдельно следует подчеркнуть, что популярные **седативные фитопрепараты**, нередко назначаемые пациентам с тревожными расстройствами, не могут рассматриваться как патогенетическая терапия, поскольку не обладают самостоятельным анксиолитическим эффектом, а влияют лишь на сопутствующие проявления психоэмоционального дисбаланса – повышенную возбудимость, лабильность настроения, чувство напряжения, но не сами тревожные проявления. Эти средства вполне можно применять в качестве инструментов сопутствующей терапии ГТР, учитывая их благоприятные характеристики безопасности, но не как препараты первой линии.

В связи с этим в последнее время интересы нейрофармакологов и клиницистов направлены на поиски альтернативных возможностей фармакотерапии ГТР среди препаратов других классов, в частности **антиконвульсантов**. Изначально интерес к данным средствам базировался на наличии у ряда антиконвульсантов выраженных ГАМК-эргических эффектов, однако в дальнейшем большее внимание привлекло наличие у некоторых средств данной группы уникальных механизмов действия на нейрональном уровне. Одними из наиболее успешных результатов данного поиска стали разработка и внедрение в клиническую практику принципиально нового для лечения ГТР средства – прегабалина.

Прегабалин – препарат из группы антиконвульсантов, изначально предложенный для лечения эпилепсии. Однако в дальнейшем выяснилось, что наибольшие клинические перспективы связаны с его применением в качестве инструмента фармакотерапии ГТР, а также различных болевых синдромов.

Продолжение на стр. 38.

С.Г. Бурчинский, к. мед. н., руководитель отдела информационного анализа,
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства

Продолжение. Начало на стр. 37.

По своей химической структуре прегабалин является структурным аналогом ГАМК, однако не проявляет характерной для ГАМК-эргических средств способности связываться с ГАМК-рецепторами всех типов, влиять на метаболизм или обратный захват ГАМК. Вместе с тем прегабалин обладает уникальным механизмом действия с точки зрения **интегративного** влияния на нейромедиаторный дисбаланс при ГТР. Данный препарат связывается с α_2-сигма-рецепторами потенциалзависимых кальциевых каналов N-типа в условиях выраженной деполяризации нейрона. В результате происходит блокада транспорта ионов Ca^{2+} внутрь патологически возбужденных нейронов (но не при физиологической деполяризации), что приводит к торможению выброса основных возбуждающих медиаторов – глутамата, субстанции Р, норадреналина, т.е. основных медиаторов, участвующих в патогенезе тревожных расстройств [9, 11]. Данное действие проявляется как на уровне коры, так и нижележащих структур мозга (миндалина, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок). Таким образом, в отличие от «локального» воздействия на отдельные звенья нейромедиаторного дисбаланса при ГТР – ГАМК (бензодиазепины) или серотонин (буспирон), прегабалин действует по принципу «ключ в замке», оказывая влияние на **универсальный** механизм формирования тревожной симптоматики – гиперактивацию мембранных Ca^{2+}-каналов и тем самым способствуя **комплексной** коррекции возникающего нейромедиаторного дисбаланса за счет снижения активности упомянутых основных «медиаторов тревоги». Следовательно, с фармакологической точки зрения прегабалин не имеет аналогов среди других средств лечения тревожных расстройств, прежде всего, за счет направленного «точечного» действия именно на патологический Ca^{2+}-ток при сохранении его нормального физиологического уровня. Подобное дифференцированное воздействие на один из фундаментальных параметров функционирования ЦНС делает прегабалин уникальным инструментом нейрофармакотерапии в клинической практике, открывая новые возможности лечебной стратегии с применением препаратов – модуляторов нейромедиаторного баланса как одного из наиболее перспективных в неврологии.

Кроме того, прегабалин характеризуется благоприятными фармакокинетическими параметрами – линейной кинетикой, быстрым достижением максимальных концентраций в крови (в пределах 1 ч), практическим отсутствием активных метаболитов. Отмеченные параметры позволяют обеспечить достижение четкого дозозависимого эффекта, повышение прогнозируемости лечения, минимизацию риска кумуляции и в конечном итоге снижение риска развития побочных эффектов и высокую степень безопасности фармакотерапии. Прегабалин можно безопасно сочетать с другими нейротропными средствами, в частности с бензодиазепинами и антидепрессантами, а также с препаратами соматотропного типа действия, что исключительно важно для лечения ГТР, практически всегда предполагающего комплексную фармакотерапию.

В клинической практике эффективность прегабалина в лечении ГТР была подтверждена в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [14, 17-19]. Длительность терапии составляла 4-6 нед. Однако доказано наличие у прегабалина и противорецидивного эффекта при лечении сроком до 26 нед [12]. Важно подчеркнуть, что эффективная доза прегабалина может колебаться в достаточно широком диапазоне – от 150 до 600 мг/сут, что позволяет максимально индивидуализировать лечение.

Важно также отметить, что прегабалин эффективно устраняет как психические, так и соматические симптомы тревоги, а также нарушения сна в рамках ГТР. При этом следует напомнить, что препараты антидепрессантов (например, флуоксетин, венлафаксин) характеризуются разнообразными, нередко негативными эффектами в отношении сна – затрудненным засыпанием, нарушениями структуры сна, а также седацией, дневной сонливостью, парасомническими расстройствами [2, 13, 23].

Прегабалин также выгодно отличается от других средств (в первую очередь бензодиазепинов) наличием вегетостабилизирующего действия. Особо следует подчеркнуть преимущество прегабалина при сочетании ГТР и болевых синдромов, в частности при нейропатической боли, позволяющее достичь эффективного одномоментного воздействия и на тревожные, и на болевые компоненты в клинической картине патологии.

Наконец, исключительно ценным в клиническом плане следует назвать максимально раннее начало проявлений анксиолитической активности прегабалина – уже на 1-й неделе терапии, что способствует оптимальному достижению комплаенса и субъективно крайне важно для пациентов [12, 14], что также выгодно отличает прегабалин от препаратов антидепрессантов и способствует приверженности к лечению в процессе терапии.

Полученные результаты фармакотерапии прегабалином в 2008 г. позволили Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) включить прегабалин в рекомендации по лечению ГТР в качестве средства первой линии терапии [8]. При этом прегабалин также может эффективно применяться в качестве инструмента адъювантной терапии ГТР с целью усиления анксиолитических эффектов препаратов СИОЗС и СИОЗСН или с целью преодоления резистентности к ним [20, 24].

Прегабалин характеризуется достаточно благоприятным профилем безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами, отмеченными при его применении, были сонливость, головокружение; достаточно редкими (менее 4%) – незначительное повышение массы тела, эмоциональная лабильность, диспепсические расстройства, астения. В масштабном исследовании, посвященном оценке длительной (1 год) терапии прегабалином (150-600 мг/сут) были подтверждены высокая степень безопасности препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов, изменений лабораторных показателей, электрокардиограммы и др. [15], что позволяет говорить о хорошей переносимости фармакотерапии прегабалином.

Важно подчеркнуть, что терапия прегабалином не ассоциируется с риском формирования психической и физической зависимости, а риск развития синдрома отмены был существенно ниже, чем при фармакотерапии БД [3, 17].

В итоге можно кратко суммировать преимущества прегабалина в лечении ГТР:

1) выраженный анксиолитический эффект, не уступающий препаратам БД и антидепрессантам;

2) эффективное влияние как на психический, так и на соматический компонент тревожных расстройств;

3) возможность влияния на сопутствующую симптоматику в рамках ГТР (нарушения сна, болевые синдромы);

4) максимально раннее начало проявлений анксиолитического эффекта (1-я неделя терапии) по сравнению с препаратами СИОЗС и СИОЗСН;

5) высокая степень безопасности препарата, минимальный риск развития серьезных побочных эффектов;

6) отсутствие риска развития привыкания и зависимости;

7) возможность достижения высокой степени комплаенса в процессе терапии.

В связи с вышеизложенным особого внимания заслуживает появление в Украине нового препарата прегабалина **Линбаг** производства компании Sandoz. Важным преимуществом данного препарата является максимальное разнообразие дозовых форм – капсулы по 75, 150 и 300 мг прегабалина, что предоставляет возможность для индивидуализации лечения в зависимости от выраженности клинической симптоматики, ответа на терапию, сопутствующего лечения, коморбидной патологии и т.д. Упомянутая индивидуализация является основой успешной терапии ГТР, учитывая многообразие клинических проявлений данной патологии и ее частую сочетаемость с другими психоневрологическими синдромами и соматическими заболеваниями. Линбаг выпускается ведущим мировым производителем генерических препаратов в полном соответствии с мировыми стандартами качества, что обеспечивает высокую степень безопасности в процессе лечения. При этом Линбаг является максимально доступным среди всех препаратов прегабалина в Украине, что с учетом необходимости длительного курса терапии существенно расширяет возможности практического применения препарата.

Линбаг в рамках терапии ГТР применяется в суточной дозе от 150 до 600 мг. Начальной дозой служит 150 мг, далее в зависимости от эффективности лечения и при необходимости после 1-й недели приема препарата дозу можно повысить до 300 мг/сут, затем еще через неделю – до 450 мг/сут и еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. В подавляющем большинстве случаев повышение дозы до 300-450 мг/сут является достаточным. Суточную дозу разделяют на 2-3 приема независимо от приема пищи. Снижение дозовой нагрузки может потребоваться только у пациентов с нарушениями функций почек с учетом экскреции препарата преимущественно почками.

Следует подчеркнуть, что сегодня препараты антиконвульсантов существенно расширили первоначальные представления об их клиническом предназначении и широко используются при самых различных формах патологии. И в этом отношении возможности прегабалина (Линбага) в терапии одного из наиболее значимых в клиническом и социальном плане заболеваний заслуживают дальнейшего изучения в отечественной медицинской практике.

Литература

1. Бобров А.Е. Клинические и терапевтические аспекты генерализованного тревожного расстройства // Consilium Med. – 2010. – № 2. – С. 124-127.
2. Бурчинский С.Г. Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов // Укр. неврол. журн. – 2012. – № 2. – С. 84-89.
3. Вельтищев Д.Ю., Марченко А.С. Генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, патогенез, диагностика и фармакотерапия // Психич. расстройства в общ. мед. – 2011. – № 1. – С. 56-64.
4. Виничук С.М., Крылова В.Ю. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // Міжнар. неврол. журн. – 2008. – № 2. – С. 9-15.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 573 с.
6. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.Ф. Механизмы анксиогенеза и терапия тревоги // Consilium Med. – 2011. – № 6. – С. 82-89.
7. Хаустова Е.А., Безшейко В.Г. Новые мишени в лекарственной терапии тревожных расстройств: обзор преимуществ и недостатков прегабалина // НейроNews. – 2015. – № 1. – С. 1-8.
8. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – 1st revision // World J. Biol. Psychiat. – 2008. – V. 9. – P. 248-312.
9. Black K., Shea C., Dursun C., et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discjntinuation syndrome: proposed diagnostic criteria // J. Psychiat. Neurosci. – 2000. – V. 25. – P. 255-261.
10. Colden A.T. Anxiety Disorders // Modern Aspects in Biological Psychiatry. – N.Y.: CRC Press, 2003. – P. 184-198.
11. Di Guilmi M.N., Urbano F.J., Inchauspe C.G., et al. Pregabalin modulation of neurotransmitter release is mediated by change in intrinsic activation/inactivation properties of Ca^{2+}- calcium channel blockers // J. Pharmacol. Exp Ther. – 2011. – V. 336. – P. 973-982.
12. Feltner D.E., Wittchen H.U., Kavoussi R., et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2008. – V. 23. – P. 18-28.
13. Lam R.W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2006. – V. 21, suppl. 1. – P. S25-S29.
14. Montgomery S.A., Tobias K., Zornberg G.L., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week multicenter randomizes, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine // J. Clin. Psychiat. – 2006. – V. 67. – P. 771-782.
15. Montgomery S.A., Ernir B., Haswell H., et al. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability // Curr. Med. Res. Opin. – 2013. – V. 29. – P. 1223-1230.
16. Nutt D.J. Overview of diagnosis and drug treatment of anxiety disorders // CNS Spectr. – 2005. – V. 10. – P. 49-56.
17. Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E., et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial // Amer. J. Psychiat. – 2003. – V. 160. – P. 533-540.
18. Pohl R., Feltner D.E., Fieve R., et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing // J. Clin. Psychopharmacol. – 2005. – V. 25. – P. 151-158.
19. Rickels K., Pollack M., Feltner D.E., et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week multicenter randomizes, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // Arch. Gen. Psychiat. – 2005. – V. 62. – P. 1022-1030.
20. Rickels K., Shiovitz T.M., Ramey T.S., et al. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2012. – V. 27. – P. 142-150.
21. Rogers M.P., While K., Warshaw M.G., et al. Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders // Int. J. Psychiat. Med. – 1994. – V. 24. – P. 83-96.
22. Salas R., Pier F., Fung B., et al. Altered anxiety-related responses in mutant mice lacking the b4 subunit of the nicotinic receptor // Soc. Neurosci. Abstr. – 2002. – V. 283. – P. 6.
23. Staner L. Sleep disturbances, psychiatric disorders, and psychotropic drugs // Dialogues Clin. Neurosci. – 2005. – V. 7. – P. 323-334.
24. Weaver J., Micely J., Shiovitz T. M., et al. Adjunctive pregabalin after partial response to SSRI or SNRI in GAD: results of double-blind, placebo-controlled trial // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2009. – V. 19. – P. 593.
25. Weisberg R.B. Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation and course // J. Clin. Psychiat. – 2009. – V. 70, suppl. 2. – P. 4-9.

Информация для специалистов сферы здравоохранения.

3-05-ЛИН-РЕЦ-1217

Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенюк, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Периферична міопатія як терапевтична «мішень» при хронічній серцевій недостатності

Л.Г. Воронков

Процеси, що відбуваються в скелетних і дихальних м'язах при хронічній серцевій недостатності (ХСН), відіграють надзвичайно важливу роль у патофізіології цього синдрому, впливаючи не тільки на формування відповідної клінічної симптоматики, а й на його прогресування та клінічний прогноз.

Основною структурно-функціональною одиницею міоцитів поперечно-смугастих м'язів є міофібрили, які забезпечують акт їх скорочення, використовуючи для цього аденозинтрифосфорну кислоту (АТФ), що утворюється, як і в міокарді, з двох джерел – вуглеводів (переважно глюкози) та жирних кислот.

У дорослої людини поперечно-смугасті м'язи представлені трьома основними типами міофібрил – I, IIa та IIб, структурно-функціональна відмінність яких визначається ізоформами так званих тяжких ланцюгів локалізованого в них скорочувального білка – міозину. Порівняно з I типом міофібрил волокна IIб типу утворюють АТФ анаеробним (без участі кисню) шляхом ензиматичного перетворення глюкози, використовують продуковану енергію швидко, швидко ж скорочуються та «задіяні» за фізіологічних умов при виконанні коротких високоінтенсивних м'язових зусиль, для яких характерне швидке настання втоми. Останнє визначається не тільки швидким використанням АТФ, а й значно меншою продуктивністю гліколітичного (анаеробного) шляху її утворення порівняно з окислювальним шляхом (аеробним). Тип IIa міофібрил характеризується як проміжний, оскільки міофібрили цього типу використовують одночасно обидва, окислювальний та анаеробний, шляхи утворення енергії й здатні забезпечувати як швидке (більшою мірою), так і повільне скорочення. У нормі в скелетних м'язах (СМ) домінують міофібрили I типу [3], а IIa тип переважає в діафрагмі.

При ХСН унаслідок зниження насосної спроможності серця обмежується можливість зростання серцевого викиду під час виконання фізичного навантаження, що теоретично є базовою передумовою для невідповідності перфузії СМ їхнім функціональним потребам. Утім, цей механізм є актуальним лише для пацієнтів із незворотною тяжкою ХСН (стадія D, фінальна, за класифікацією Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (AHA) – ACC/AHA) [5]. За сучасними уявленнями, основною причиною гіпоперфузії СМ при ХСН є істотне обмеження вазодилататорного резерву периферичних артерій на тлі дезадаптивних судинних ефектів, спричинюваних нейрогуморальною активацією (індуковані ангіотензином II та норадреналіном вазоконстрикція й ремоделювання артерій і особливо пригнічення вазодилататорної функції ендотелію). Як наслідок, якщо під час виконання пікового фізичного навантаження кровоток у нижніх кінцівках у здорових осіб може збільшуватися майже у 20 разів, то в пацієнтів із ХСН – лише у 2-3 рази. Необхідно додати, що енергетичній недостатності СМ сприяє їхня інсулінорезистентність, яка спостерігається майже в половини хворих на ХСН за відсутності цукрового діабету.

Наслідком гіпоперфузії (і в багатьох випадках – інсулінорезистентності) СМ при ХСН є їхня хронічна енергетична недостатність у вигляді виснаження в міоцитах, за даними магнітно-резонансної (МР) спектроскопії, пулу креатинфосфату та зростання внутрішньоклітинної концентрації лактату внаслідок активації анаеробного шляху утворення АТФ. Паралельно відбувається пригнічення активності ензимів, які забезпечують аеробний (окислювальний) шлях енергетичного метаболізму, що поєднане з відповідною трансформацією структурно-функціонального фенотипу СМ у вигляді зменшення в них кількості мітохондрій, загальної площини мітохондріальних крист і збільшення порівняно з нормою кількості гліколітичних міофібрил II типу з одночасним зменшенням кількості міофібрил I типу. Зростання внаслідок накопичення лактату концентрації водневих іонів спричиняє дисфункцію кальцієвого насоса (Ca^{2+}-АТФаза саркоплазматичного ретикулуму), який забезпечує узгодження між процесами розслаблення та скорочення міофібрил.

Клінічним відображенням зазначених змін є зниження сили й витривалості периферичних м'язів у пацієнтів із ХСН, яке корелює з функціональним класом (ФК) за NYHA, зумовлює скарги на слабкість і спричиняє зменшення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) за даними функціональних тестів.

Активація при навантаженнях анаеробного метаболізму в СМ, яка супроводжується швидким настанням лактоацидозу, за механізмом метаборефлексу (синонім – ергорефлекс) спричиняє підвищення центрального симпатичного тонусу, внаслідок чого можливе збільшення адренергічних вазоконстрикторних стимулів із відповідним зменшенням кровотоку в нижніх кінцівках. У такий спосіб метаболічні зміни в СМ, пов'язані з їхньою енергетичною недостатністю, замикають відповідне «хибне коло» нейрогуморальних і метаболічних чинників при ХСН-індукованій периферичній міопатії. З другого боку, зазначена активація анаеробної складової метаболізму СМ із виникненням лактоацидозу навіть за помірного навантаження через той самий метаборефлекторний механізм стимулює дихальний центр, унаслідок чого збільшується частота дихальних рухів і глибина дихання. За допомогою МР-спектроскопії у пацієнтів із ХСН продемонстровано обернений кореляційний зв'язок між рівнем локального pH у СМ та об'ємом вентиляції легень за 1 хв під час виконання фізичного навантаження. Отже, дизметаболізм СМ під час виконання фізичного навантаження є одним із чинників задишки при ХСН.

Іншим кардинальним напрямом негативного впливу нейрогуморальної активації на процеси в СМ при ХСН є стимулювання в них ангіотензином II, а також певною мірою норадреналіном, оксидантного (вільнорадикального стресу). Утворювані в надмірній кількості вільні радикали стимулюють локальну експресію в міоцитах індуцибельної NO-синтази (iNOS) – ензиму, за допомогою якого утворюється оксид азоту в патогенних (цитотоксичних) концентраціях. Одним із важливих механізмів негативного впливу продукованого за допомогою iNOS оксиду азоту на скелетно-м'язові міоцити є пригнічення активності мітохондріальної креатинкінази – ферменту, що відповідає за транспорт синтезованої в мітохондріях енергії у вигляді фосфокреатину в цитозоль клітин, що, відповідно, поглиблює їхній енергодефіцит.

Через підвищення активності iNOS у макрофагах оксидантний стрес виступає тригером іншого важливого механізму ураження СМ при ХСН – системного запалення низької інтенсивності у вигляді зростання продукції макрофагами прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини-альфа, інтерлейкінів 1 та 6. Наслідками згаданого низькоінтенсивного запалення в СМ є інтенсифікація процесів деградації скелетно-м'язових протеїнів поряд із пригніченням синтезу останніх. Окрім запальної реакції, ще однією причиною змін при ХСН білкового обміну катаболічного спрямування в СМ є недостатня навантажуваність (англ. disuse) останніх унаслідок зниження фізичної активності пацієнтів. У результаті поступово розвивається атрофія та спостерігається зниження маси СМ (саркопенія), що фундаментально притаманне синдрому ХСН і маніфестується в частини пацієнтів типовими ознаками кахексії.

Діафрагма, котра є основним дихальним м'язом, не лишається «осторонь» патологічних процесів, які відбуваються в поперечно-смугастій мускулатурі при ХСН. Особливостями діафрагми порівняно з м'язами кінцівок є її вельми потужна васкуляризація й домінування в нормі проміжного (IIa) типу міофібрил, що потенційно має забезпечувати їй більші адаптивні можливості в умовах ХСН. Більше того, при ХСН у діафрагмі відбуваються зміни з боку міофібрилярного апарату – протилежні тим, що спостерігаються при ХСН у СМ, а саме – збільшення кількості міофібрил I (аеробного) та зменшення кількості міофібрил IIб (анаеробного) типів із відповідним зростанням активності окислювальних ензимів і пригніченням активності ензимів гліколітичних. Утім, попри наведені структурно-функціональні особливості та адаптаційні реакції діафрагми при ХСН, у ній урешті-решт розвиваються зміни, подібні до тих, що відбуваються в периферичних м'язах. Це, ймовірно, пов'язано зі значним, перманентним за своїм характером навантаженням, яке на неї припадає. У діафрагмі таких пацієнтів поступово розвивається енергетична недостатність, знижується функція мітохондрій, у тому числі зменшується експресія згаданої вище мітохондріальної креатинкінази, спостерігаються атрофічні зміни. У результаті знижуються як сила скорочень, так і витривалість дихальної мускулатури, що вважається передумовою до компенсаторного збільшення частоти дихальних рухів [39]. Продемонстрована достовірна лінійна кореляція між показниками функції дихальної мускулатури та вираженістю задишки за шкалою Борга під час виконання стандартного (25 Вт) фізичного навантаження.

Усе викладене вище свідчить про те, що периферична міопатія при ХСН являє собою складний патофізіологічний феномен, який реалізується в таких його головних клінічних проявах, як зниження ТФН та поступово прогресуюча втрата маси СМ. Клінічна значущість цього феномена підкріплюється даними щодо прямого зв'язку між ступенем дисфункції м'язів нижніх кінцівок і наступною смертністю пацієнтів із ХСН при тривалому спостереженні (рис. 2).

Продолжение на стр. 40.

Примітки. ↑ – збільшення/активація; ↓ – зниження/пригнічення; САС – симптоадреналова система; СМ – скелетні м'язи; iNOS – індуцибельна NO-синтаза.

Рис. 1. Причини, опосередковуючі фактори та наслідки периферичної міопатії при ХСН

Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенюк, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Периферична міопатія як терапевтична «мішень» при хронічній серцевій недостатності

Продовження. Початок на стор. 39.

Наразі цілісної стратегії, спрямованої на уповільнення прогресування периферичної міопатії при ХСН, не існує. Втім, на сьогодні накопичено певні дані щодо ефективності окремих фармакологічних і немедикаментозних підходів до покращення ТФН і зменшення інших проявів периферичної міопатії при ХСН. З-поміж стандартних рекомендованих при ХСН фармакологічних засобів позитивний терапевтичний вплив на механізми та прояви периферичної міопатії справляють блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС). Тривала – впродовж 6 міс – терапія пацієнтів із ХСН як інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), так і сартаном супроводжувалася достовірним зростанням ТФН і асоціювалася (за даними повторних біопсій СМ) нормалізацією в останніх співвідношення типів міофібрил у вигляді достовірного збільшення кількості волокон I (аеробного) типу з відповідним зменшенням кількості гліколітичних волокон IIб типу; зазначені зміни корелювали зі ступенем приросту пікового фізичного навантаження. В іншому дослідженні зростання м'язової витривалості пацієнтів із ХСН на тлі терапії інгібітором АПФ корелювало з ефектом збільшення кількості мітохондрій у міофібрилах на тлі зазначеного лікування. Як потенційні механізми вищезгаданого впливу блокаторів РАС на стан СМ при ХСН обговорюють їх здатність збільшувати кровоток у СМ завдяки вазодилататорному ефекту, а також пригнічувати гуморальну ланку імунозапальної відповіді.

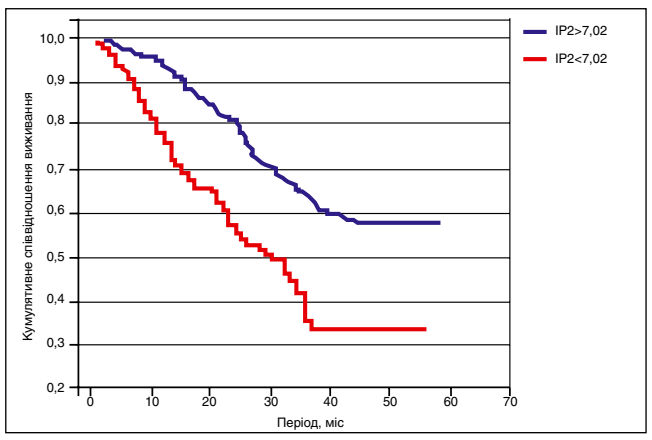


Рис. 2. Кумулятивні криві виживання хворих на ХСН протягом 3 років залежно від сили м'язів задньої групи стегна

За даними відповідного метааналізу, бета-блокатори при ХСН загалом не впливають у таких пацієнтів на симптоматику з боку СМ (слабкість, втомлюваність). З другого боку, відомо, що селективні бета-блокатори не підвищують ТФН у таких пацієнтів. Утім, досвід застосування карведилолу – бета-блокатора з вазодилататорними властивостями й антиоксидантною дією – засвідчує його здатність збільшувати дистанцію в тесті з 6-хвилинною ходьбою, максимальну довільну силу м'язів нижніх кінцівок, підвищувати «суху» м'язову масу, що поєднується зі збільшенням на тлі його застосування ендотелійзалежної судинорозширювальної відповіді та швидкості кровотоку в тильній артерії стопи.

Аеробні фізичні тренування в пацієнтів із ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у вигляді контрольованого регулярного виконання навантажень невисокої інтенсивності покращують ендотеліальну функцію, функцію ЛШ, підвищують ТФН і поліпшують якість життя. Окрім того, згідно з результатами метааналізу вони знижують ризик госпіталізацій із будь-яких причин, демонструючи тенденцію до зменшення смертності серед пацієнтів із тривалістю спостереження понад 1 рік. Аеробні тренування з різними типами вправ супроводжуються підвищенням параметрів переносимості фізичного навантаження, а також, за даними виконаних у динаміці біопсій СМ, збільшенням кількості міофібрил I типу та щільності мітохондрій, чому відповідає покращення біохімічних індикаторів окислювального метаболізму. Більше того, продемонстровано, що фізичні тренування тварин з експериментально змодельованою ХСН та істотно підвищеною експресією в СМ міостатину (м'язового протеїну – провідника катаболічних процесів) нормалізують експресію останнього до рівня, який спостерігався до процедури моделювання ХСН. Широкому впровадженню тренувальних програм при ХСН можуть перешкоджати такі чинники, як брак відповідної медичної інфраструктури й труднощі під час формування прихильності багатьох пацієнтів до участі в таких програмах.

Зважаючи на ключову роль енергетичної недостатності скелетних і дихальних м'язів при ХСН, логічним вбачаємо випробування в таких пацієнтів поряд з іншими підходами терапевтичної стратегії, безпосередньо спрямованої на корекцію зазначених порушень енергетичного метаболізму. В цьому аспекті є цікавою можливість застосування екзогенного фосфокреатину з метою покращення клінічної симптоматики та підвищення переносимості фізичних навантажень у пацієнтів із тяжкою (III-IV ФК за NYHA) ХСН і низькою (<35%) ФВ ЛШ, що отримують оптимізоване стандартне лікування нейрогуморальними антагоністами та діуретиками.

Ідея застосування екзогенного фосфокреатину з метою швидкого відновлення його внутрішньоклітинного пулу знайшла своє втілення в низці експериментальних і клінічних досліджень, у ході яких оцінювали його вплив на функцію та електричну стабільність ішемізованого й декомпенсованого міокарда. Узагальнений аналіз результатів таких досліджень демонструє здатність цього засобу обмежувати зону некрозу при інфаркті міокарда, його антиішемічний та антиаритмічний ефекти, спроможність підвищувати систолічну функцію ЛШ у пацієнтів із СН.

Попередні дані вбачаються обнадійливими з точки зору перспектив подальшого покращення функціональних можливостей пацієнтів із систолічною ХСН на тлі отримання раніше підібраної стандартної фармакотерапії (інгібітор АПФ / бета-блокатор / антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів / діуретик).

Отже, науковий пошук щодо з'ясування механізмів прогресування периферичної міопатії при ХСН та розроблення нових засобів терапевтичного впливу на цей синдром наразі залишаються надзвичайно актуальними, відтак існує потреба в плануванні проведення нових досліджень у цьому напрямі.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Стаття надрукована в журналі «Серцева недостатність та коморбідні стани», № 2, 2017.

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

1 декабря проходил Всемирный день борьбы со СПИДом. В рамках глобальной кампании «Право на здоровье» Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) напомнила о необходимости полного охвата услугами здравоохранения каждого из 36,7 млн человек с ВИЧ. По оценкам, к середине 2017 г. насчитывалось около 20,9 млн людей, получавших лечение в связи с ВИЧ; 76% беременных и кормящих грудью женщин с ВИЧ-инфекцией, охваченных антиретровирусной терапией. Под лозунгом «Каждый человек важен» ВОЗ отстаивает доступ всех нуждающихся к безопасным, эффективным, качественным и приемлемым в цене медико-санитарным услугам, в том числе лекарственным и диагностическим средствам, а также другой продукции и услугам в сфере охраны здоровья при одновременном обеспечении защиты таких людей от финансовых рисков.

НОВОСТИ ВОЗ

Информационный бюллетень: деменция

Деменция – это синдром (обычно хронический или прогрессирующий), при котором происходит деградация когнитивной функции в большей степени, чем это ожидается при нормальном старении. Деменция по-разному поражает людей – это зависит от воздействия болезни и от индивидуальных особенностей человека. Существует три стадии развития деменции.

Ранняя стадия включает такие симптомы:

- забывчивость;
- потеря счета времени;
- нарушение ориентации в знакомой местности.

Средняя стадия: по мере прогрессирования деменции симптомы становятся более явными и суживающими возможности. К ним относятся:

- забывчивость в отношении недавних событий и имен людей;
- нарушение ориентации дома;
- трудности в общении;
- потребность в помощи для ухода за собой;
- поведенческие трудности, включая бесцельное хождение и повторение одних и тех же вопросов.

Поздняя стадия: развивается почти полная зависимость и пассивность. Нарушения памяти становятся значительными, а симптомы – более очевидными. Они включают:

- потерю ориентации во времени и пространстве;
- трудности в идентификации родственников и друзей;
- возрастающую потребность в помощи для ухода за собой;
- трудности в передвижении;
- поведенческие изменения, которые могут усугубляться и сопровождаться агрессивностью.

Существует много форм деменции. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной – на нее приходится 60-70% всех случаев. Другие формы включают сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви (аномальные включения белка, образующиеся внутри нервных клеток) и группу болезней, способствующих развитию лобно-височной деменции (дегенерации лобной доли мозга). Между формами деменции нет четких границ, часто наблюдается их сочетание.

В мире насчитывается около 50 млн людей с указанным нарушением, причем около 60% из них проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Ежегодно происходит около 10 млн новых случаев заболевания. По оценкам, доля общего населения в возрасте 60 лет и старше с деменцией на какой-либо момент времени составляет от 5 до 8 человек на каждые 100 человек. По прогнозам, общее число людей с деменцией составит около 82 млн в 2030 г. и 152 – в 2050-м. Такое увеличение будет обусловлено в значительной мере ростом числа людей с деменцией в странах с низким и средним уровнем дохода.

В настоящее время не существует какой-либо терапии для излечения деменции или изменения хода ее развития. Исследуются многочисленные новые лекарственные средства, которые находятся на разных стадиях клинических испытаний.

ВОЗ признает данное заболевание одним из приоритетов общественного здравоохранения. В мае 2017 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила «Глобальный план действий сектора здравоохранения по реагированию на деменцию на 2017-2025 гг.». Документ содержит всестороннюю программу действий для лиц, формирующих политику, международных, региональных и национальных партнеров и ВОЗ. Также ВОЗ разработала программу iSupport – инструмент электронного здравоохранения, с помощью которого лица, осуществляющие уход за людьми с деменцией, могут получать информацию и овладевать специальными навыками. Первая проверка эффективности этой программы и удобства ее использования проводится в Индии.

Кроме того, деменции уделяется приоритетное внимание в Программе действий ВОЗ по ликвидации пробелов в области охраны психического здоровья, целью которой является расширение масштабов медицинской помощи пациентам с психическими расстройствами, неврологическими нарушениями и расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

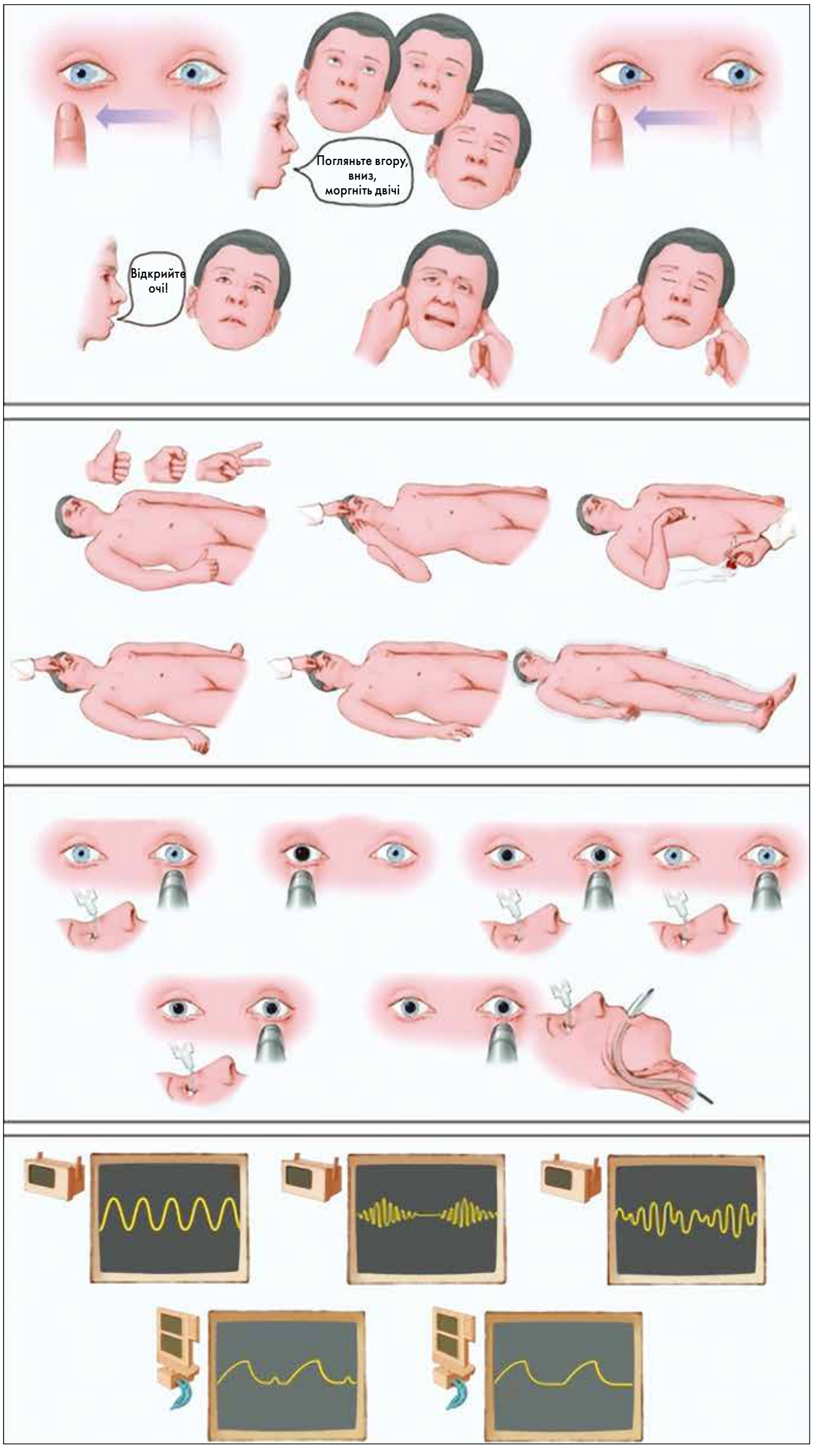
Официальный адрес ВОЗ: www.who.int

Подготовила ***Ольга Татаренко***

Шкала коми FOUR

Оцінювання порушень свідомості в умовах відділень реанімації та інтенсивної терапії, особливо в інтубованих хворих, становить складну задачу з високою часткою суб'єктивізму. 2005 року E.F. Wijdicks із колегами з клініки Мейо (США) запропонували нову шкалу оцінки свідомості FOUR (Full Outline of UnResponsiveness), при створенні котрої враховано деякі недоліки широко застосовуваної шкали ком Глазго (ШКГ).

Хоча за шкалою FOUR проводиться оцінка лише чотирьох груп ознак, вона дає більше важливої інформації, що не охоплюється ШКГ. Наприклад, про рефлекси стовбура мозку, окорухові реакції, моторні відповіді та патерни дихання. На відміну від ШКГ, усі компоненти шкали FOUR можна виконати й оцінити навіть у інтубованого пацієнта. Провести оцінювання може лікар або медсестра без попередньої підготовки з нейрореанімації. Шкала FOUR успішно валідизована й показала себе як надійний прогностичний інструмент у критично хворих пацієнтів (Mayo Clin. Proc. 2009; 84 (8): 694-701).



Критерії оцінювання за шкалою FOUR

Відповідь очей

E4 – очі відкриті, відслідковування чи моргання за командою;

E3 – очі відкриті, але немає довільного відслідковування;

E2 – очі закриті, але відкриваються на гучний звук;

E1 – очі закриті, але відкриваються у відповідь на біль;

E0 – очі залишаються закритими навіть під час больової стимуляції.

Рухова відповідь

M4 – хворий виконує команди (знаки пальцями «добре», «мир», стискання в кулак);

M3 – хворий локалізує біль рукою у відповідь на больову стимуляцію, натискання на скронево-нижньощелепний суглоб або місце виходу надбровного нерва;

M2 – згинальна відповідь на біль;

M1 – розгинальна відповідь на біль;

M0 – немає рухової відповіді на біль або генералізований міоклонічний статус.

Рефлекси стовбура мозку

B4 – зіничний та рогівковий рефлекси збережені;

B3 – одна зіниця розширена й не реагує на світло;

B2 – зіничний АБО рогівковий рефлекси відсутні;

B1 – зіничний ТА рогівковий рефлекси відсутні;

B0 – відсутні зіничний, рогівковий та кашльовий рефлекси.

Дихальний патерн

R4 – не інтубований, регулярне дихання;

R3 – не інтубований, дихання Чейна – Стокса;

R2 – не інтубований, нерегулярне дихання;

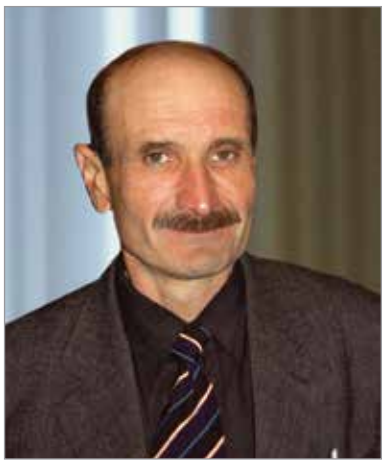
R1 – дихання не збігається з ритмом штучної вентиляції;

R0 – дихання синхронне з ритмом штучної вентиляції чи апное.

Кожен із компонентів інтерпретується окремо та надає певну інформацію про стан пацієнта. Наприклад, компонент E дає змогу диференціювати вегетативний статус (E3) від синдрому «замкнутої людини» (E4, свідомість ясна). Моторний компонент (M) дає змогу ідентифікувати ознаки декортикації (M2) або тяжку церебральну дисфункцію (M0 – епілептичний статус). Стовбуровий компонент B оцінює рефлекси, які замикаються на рівнях мосту, середнього мозку та довгастого мозку в різних комбінаціях. Дихання типу Чейна – Стокса (R3) або нерегулярне дихання (R2) можуть вказувати на порушення респіраторного контролю з боку обох гемісфер мозку чи стовбура. У пацієнтів на ШВЛ оцінюється спротив ритму вентиляції.

С.Г. Бурчинский, к. мед. н., руководитель отдела информационного анализа и международных научных программ, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Нейрональные мембраны и их фармакологическая регуляция в стратегии нейропротекции



С.Г. Бурчинский

Значительный рост частоты неврологической патологии в последние годы обусловливает стремительное развитие нейрофармакологии. В целом прогресс современной клинической медицины во многом определяется открытием новых биологически активных веществ. Сегодня, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), свыше 30% населения земного шара принимают те или иные нейро- и психотропные средства, а если принять во внимание только страны Европейского Союза и Северной Америки, то данный показатель достигает 45-50%. Поэтому становится понятным повышенное внимание фармакологов и клиницистов к разработке и внедрению в практику новых высокоэффективных и безопасных препаратов данной группы с избирательным действием на центральную нервную систему (ЦНС).

Тем не менее проблема адекватной фармакотерапии многих форм неврологических заболеваний и в первую очередь цереброваскулярной патологии еще во многом далека от своего решения.

Одним из ведущих направлений фармакотерапии в ангионеврологической практике сегодня является нейропротекция. В то же время эффективность данной стратегии в неврологии – как при острых (ОНМК), так и при хронических нарушениях мозгового кровообращения (ХНМК) – часто дискутируется и даже подвергается сомнению, что во многом связано как с недостатками или ошибками в дизайне исследований [2, 6], так и с выбором неадекватного инструмента ее реализации, то есть конкретного лекарственного средства.

В свою очередь, упомянутая проблема выбора связана с тем, что большинство предложенных и апробированных в качестве нейропротекторов препаратов обладают преимущественно нейрометаболическим и в той или иной мере антиоксидантным и вазотропным действием. В то же время возможности воздействия на мембранные и нейромедиаторные механизмы развития патологического процесса при ишемии мозга в клиническом плане нередко во многом остаются нереализованными – как из-за сложностей в обеспечении прямого мембранопротекторного эффекта, так и вследствие известной недооценки роли медиаторного дисбаланса в нарушениях функций мозга при ОНМК и ХНМК.

Нейрональные мембраны (как наружные, так и внутренние – митохондриальные) являются чрезвычайно уязвимыми даже к минимальному дефициту кислорода и развивающейся тканевой гипоксии. Именно повреждение наружных и внутренних нейрональных мембран является ключевым фактором патологического воздействия «ишемического каскада», «замыкая» на себе все основные патофизиологические процессы, запускаемые ишемией, и непосредственно определяя тяжесть нейронального поражения [4, 16] – реакции глутаматергической эксайтотоксичности, свободнорадикального окисления, нейровоспаления, механизмы реализации апоптоза нейронов и др. Поэтому именно мембранопротекция является ведущим компонентом стратегии нейропротекции в целом, и без применения лекарственных средств с направленным мембранопротекторным действием применение, например, антиоксидантов, регуляторов энергетического обмена либо препаратов нейротрофического типа действия не даст должного эффекта.

В итоге именно комбинированная нейропротекция с обязательным включением препарата с направленным мембранопротекторным эффектом может стать реальным инструментом фармакотерапии основных клинических синдромов в ангионеврологии – общемозговых, очаговых и когнитивных нарушений.

На сегодняшний день единственным препаратом – селективным мембранопротектором, имеющим серьезную мировую доказательную базу при различных формах ишемии головного мозга, является ***цитиколин***.

Среди других нейропротекторов цитиколин выделяется прежде всего своей химической природой. Он состоит из двух компонентов – метаболитов естественных физиологических реакций в ЦНС – цитидина и холина, с чем связаны: 1) высокая биодоступность (до 100%); 2) максимальная физиологичность действия; 3) легкое и быстрое включение в метаболические и нейромедиаторные процессы в ЦНС; 4) безопасность данного средства. В организме цитиколин «работает» в форме биологически активного соединения – цитидин-5-дифосфохолин. Важнейшим из его эффектов является активация биосинтеза мембранных фосфолипидов нейронов мозга и в первую очередь фосфатидилхолина [7, 21].

Известно, что фосфолипиды являются важнейшим структурно-функциональным компонентом нейрональной мембраны, обеспечивающим полноценную реализацию процессов ионного транспорта, передачи нервного импульса и т.д. [22]. При ишемии головного мозга отмечается снижение содержания фосфолипидов в ЦНС, во многом за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений [16, 22]. Также необходимо отметить, что развитие всех упомянутых деструктивных процессов прямо коррелирует с длительностью ишемии, то есть при несвоевременной коррекции деструкция структурно-функциональных компонентов нейрональных мембран становится необратимой.

Поэтому особый интерес представляют эффекты цитиколина как универсального **мембранопротектора**, не имеющего аналогов в клинической практике. Эти эффекты реализуются прежде всего за счет активации биосинтеза основного фосфолипидного компонента нейрональных мембран – фосфатидилхолина, а также путем ослабления процессов его катаболизма – ослабления активности фермента фосфолипазы А2 [7], то есть цитиколин – единственный из нейропротекторов – направленно влияет на фундаментальные механизмы поддержания целостности мембраны. Также уникальной характеристикой цитиколина как мембранопротектора является стабилизация содержания кардиолипина – основного компонента внутренних митохондриальных мембран, на который не влияют другие нейропротекторы [20]. За счет данного эффекта достигается нормализация энергетического потенциала нейрона, поскольку митохондрии являются чувствительными даже к минимальному дефициту кислорода. Возможность влияния на митохондриальные мембраны открывает путь к максимально ранней коррекции энергетического потенциала нейрона при ОНМК.

В результате реализации упомянутых эффектов стабилизируются такие чувствительные к гипоксии параметры жизнедеятельности нейрона, как активность Na^+-K^+-АТФазы и биосинтез глутатиона, что, с одной стороны, нормализует ионный транспорт через мембрану, а с другой – предотвращает развитие процессов свободнорадикального окисления [1, 3, 7].

Не меньшее значение имеют и **нейромедиаторные** (системные) механизмы действия цитиколина, в частности на процессы холинергической медиации – основной нейромедиаторной системы, ответственной за реализацию когнитивных функций и при этом наиболее чувствительной к развитию ишемического повреждения мозга. За счет своего компонента – холина цитиколин активирует биосинтез ацетилхолина, что коррелирует со стимулирующим влиянием его на процессы памяти и обучения [10] и с направленным нейропластическим эффектом, то есть способностью активировать образование новых межнейронных контактов за счет роста дендритов пирамидальных нейронов коры в зоне ишемии [18] – уникального нейропротекторного механизма, играющего важнейшую роль в восстановлении функций мозга при ишемическом инсульте (ИИ).

Наконец, цитиколин обладает и антиглутаматергическими свойствами, то есть способностью тормозить развитие реакций эксайтотоксичности при ишемии. Эти эффекты непосредственно коррелируют с уменьшением размеров очага ишемии в мозге и повышением уровня АТФ в коре и стриатуме [8].

Сосудистые механизмы действия цитиколина эффективно дополняют его мембраностабилизирующие и нейромедиаторные механизмы и направлены на:

1) активацию биосинтеза эндотелиальных клеток-предшественников [23];

2) активацию ангиогенеза [19].

Эти механизмы характерны именно для цитиколина, но не для других нейропротекторов или вазотропных средств, и могут объяснить эффективность цитиколина при ангионеврологической патологии как за счет активации реваскуляризации ишемизированных регионов мозга, так и за счет нормализации функции эндотелия.

В Западной Европе, США и Японии история клинического изучения цитиколина насчитывает уже более 30 лет. За это время в его клинических исследованиях приняли участие более 11 тыс. здоровых добровольцев и пациентов с инсультом, ХНМК, когнитивной дисфункцией различной этиологии [17, 22].

В рамках фармакотерапии острого ИИ (особенно при максимально раннем назначении – в первые часы развития ишемического процесса) цитиколин по сравнению с плацебо достоверно улучшал общее клиническое состояние, а также такие клинические параметры, как неврологический и моторный дефицит (особенно при гемиплегии), гипертония, способствовал восстановлению двигательных функций и ходьбы, нормализовал показатели электроэнцефалограммы и результаты нейропсихологических тестов [5, 11, 20] при применении в различных дозах – 500-2000 мг/сут, однако в целом его эффективность имела дозозависимый характер и максимально проявлялась при более высоких дозах [13, 15]. При этом параллельно с помощью магнитно-резонансной томографии визуализировалось уменьшение объема пораженного участка мозга [24].

Наиболее выраженным при ИИ оказалось воздействие цитиколина на общемозговые проявления и несколько менее – на очаговую и когнитивную симптоматику [12].

В рамках крупных мультицентровых исследований выявлена преимущественная эффективность цитиколина:

1) при тяжелых и средней тяжести формах ИИ;

2) у лиц старше 70 лет [13, 15].

Кроме того, важнейшими характеристиками цитиколина при ИИ следует назвать:

1) долгосрочную эффективность (уменьшение показателей смертности и инвалидизации в сроки до 1 года наблюдения) [20];

2) высокую степень безопасности, сопоставимую с плацебо [20, 21].

В итоге цитиколин имеет сегодня убедительную доказательную базу эффективности своего применения в качестве ценного компонента комплексной фармакотерапии острого ИИ в сочетании с тромболизисом и другими инструментами неотложной терапии.

При хронической ишемии головного мозга на первый план выходят именно когнитивные эффекты цитиколина – способность улучшать память, ориентацию, обучение, повышать общительность и уровень самооценки, то есть благоприятно влиять на интегральный показатель качества жизни, что находит свое отражение в показателях шкал Sandoz (SCAG) и Mini Mental (MMSE) при упомянутых формах патологии [20] в дозах

500-1000 мг/сут у пациентов с синдромом умеренных когнитивных расстройств и ранними стадиями деменции – как сосудистой, так и смешанной природы. Особенно важно подчеркнуть эффективность цитиколина как при легких формах когнитивных нарушений сосудистого генеза [14], так и при достаточно выраженной дементной симптоматике в рамках сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [9, 17].

Наконец, следует повторить, что одним из наиболее актуальных преимуществ цитиколина в ангионеврологии являются его оптимальные характеристики безопасности, определяющиеся тем, что данный препарат не является ксенобиотиком, а содержит природные физиологически активные вещества, служащие компонентами естественных метаболических процессов в организме.

Завершая краткий анализ фармакологических свойств и клинических возможностей цитиколина как нейропротектора, следует подчеркнуть следующее:

1) цитиколин является **единственным** специфическим селективным и вместе с тем мультимодальным нейропротектором;

2) цитиколин оптимально сочетает клеточные (нейрональные) и системные (нейромедиаторные) механизмы действия в своем спектре фармакологических эффектов;

3) цитиколин обладает обширной доказательной базой своей эффективности при различных формах неврологической патологии;

4) цитиколин является одним из наиболее безопасных нейропротекторных средств.

Из препаратов цитиколина, представленных в Украине, следует выделить новый отечественный препарат Аксотилин производства Борщаговского химико-фармацевтического завода (БХФЗ), продукция которого сегодня широко используется в различных областях клинической неврологии. Аксотилин выпускается в форме ампул по 4 мл раствора, содержащего 500 или 1000 мг цитиколина, что позволяет эффективно комбинировать различные дозовые режимы в зависимости от тяжести состояния пациента, клинической формы патологии, динамики патологического процесса и т.д. Аксотилин выпускается в полном соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (GMP) и одновременно является одним из наиболее доступных препаратов цитиколина на отечественном фармацевтическом рынке, что обеспечивает возможности его максимально широкого применения при различных нозологических формах.

Все вышесказанное позволяет утверждать о целесообразности широкого применения цитиколина (Аксотилина) в неврологической практике, в том числе в рамках комбинированной терапии с другими нейропротекторами (холина альфосцерат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, мельдоний и др.), обладающими иными механизмами действия, что позволяет оптимизировать практическую реализацию эффективной нейропротекторной терапии в целом и может способствовать дальнейшим нейрофармакологическим разработкам в этом направлении.

Литература

1. Бурчинский С.Г. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте: фармакологическое обоснование клинической эффективности // Укр. неврол. журн. – 2007. – № 3. – С. 65-70.
2. Гуляев Д.В. Нейрозащитное лечение при инсульте: реалии и перспективы // Therapia. – 2007. – № 2. – С. 47-51.
3. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Патофизиологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журн. неврол. психиат. – 2009. – Т. 109, № 3. – С. 64-68.
4. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н. и др. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга // Журн. неврол. психиат. – 2016. – Т. 116, № 1. – С. 104-112.
5. Фломин Ю.В. Последние достижения и новые направления защиты и восстановления мозга после ишемического инсульта: в центре внимания множественные эффекты цитиколина // Міжнар. неврол. журн. – 2011. – № 5. – С. 145-153.
6. Яворська В.О., Фломін Ю.В. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція // Міжнар. неврол. журн. – 2010. – № 6. – С. 147-159.
7. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. – 2002. – V. 80. – P. 12-23.
8. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. – 2005. – V. 30. – P. 15-23.
9. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. – 2011. – V. 42, Suppl. 1. – P. S40-S43.
10. Bruhwyler J., Liegeois J.F., Geczy J. Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog // Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat. – 1998. – V. 22. – P. 115-128.
11. Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M., et al. CDP-collina en la evolucion de las funciones mentales en el sindrome de abstinencia alcoholica // Psiquiat. Biol. – 1995. – V. 2. – P. 171-175.
12. Cho H.J., Kim V.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance in 4191 cases // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2009. – V. 31. – P. 171-176.
13. Clark W.M. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment // Expert. Opin. Pharmacother. – 2009. – V. 10. – P. 839-846.
14. Controneo A.M., Castagna A., Punignano S., et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild cognitive impairment: the IDEALE study // Clin. Invest. Aging. – 2013. – V. 8. – P. 131-137.
15. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J., et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // Lancet. – 2012. – V. 380. – P. 349-357.
16. Farooqui A.A., Horrocks L.A., Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation to membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chem. Phys. Lipids. – 2000. – V. 106. – P. 1-29.
17. Garon G., Castagna A., lacava R., et al. Citicoline in cognitive impairment: an old drug with new perspectives // Alzheimer's & Dementia. – 2014. – V. 10, Suppl. 4. – P. 502.
18. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M., et al. Длительная терапия ЦДФ-холином способствует функциональному восстановлению и увеличивает пластичность нейронов после инсульта // Міжнар. неврол. журн. – 2009. – № 1. – С. 9-17.
19. Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S., et al. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 // Vascular Cell. – 2012. – V. 4. – P. 20-26.
20. Saver J.L. Citicoline: update on promising and widely available agent for neuroprotection and neirorepair // Rev. Neurol. Dis. – 2008. – V. 5. – P. 167-177.
21. Secades J.J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2002. – V. 24, Suppl. B. – P. 1-53.
22. Secades J.J., Lorenzo J.L. Citicoline: pharmacological and clinical review // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2006. – Suppl. B. – P. 1-56.
23. Sobrino T., Hurtado O., Moro M.A., et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome // Stroke. – 2007. – V. 38. – P. 2759-2764.
24. Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F., et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // Ann. Neurol. – 2000. – V. 48. – P. 713-722.

Коротка інформація про лікарський засіб **АКСОТИЛІН. Склад.** Діюча речовина: 1 ампула містить 500 або 1000 мг цитиколіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. **Код АТХ** N06B X06. **Фармакологічні властивості.** Цитиколін зберігає запас енергії нейронів, інгібує апоптоз та стимулює синтез ацетилхоліну. Проявляє профілактичну нейропротекторну дію при фокальній ішемії головного мозку. **Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для дорослих становить від 500 мг до 2000 мг на добу (в/в або в/м) залежно від тяжкості симптомів. **Побічні реакції:** сильний головний біль, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, задишка, нудота, кропив'янка, анафілактичний шок, зміни у місці введення. **Упаковка.** По 4 мл в ампулах; по 10 ампул у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р. п. МОЗ України № UA /15289/01/01; № UA /15289/01/02 від 07.07.2016. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17; Тел.: (044) 205-41-23, 497-71-40**

Д.В. Русланов, к. мед. н., доцент кафедры физического воспитания, Харьковская государственная академия дизайна и искусств

Школа психотерапевта: управление сознанием

Д.В. Русланов

Измените у людей образ мыслей, и действительность никогда уже не будет прежней.
Стив Бико

Работа психотерапевта, с какой стороны не взглянуть, заключается, по сути, в управлении сознанием больного. Управляемый контакт с пациентом заинтересует, пожалуй, многих врачей, в особенности семейной практики. Автор постарался собрать воедино полезную информацию.

Психотерапевтическое понимание сознания

Определимся с понятием сознания. В чисто утилитарном смысле, весьма доступном пониманию, человеческое сознание есть сверхсложный набор программ поведения, часть из которых постоянно работает, часть – находится в режиме ожидания либо сна, часть – вообще законсервирована вплоть до поступления сигнала извне. Спектр работающих программ зависит от генетики (этой части психотерапевт не касается) и приобретенного опыта. Фундамент опыта настолько прочно заложен условиями развития в детстве, что исправим лишь с возрастом через преодоление многих сложностей; естественно, это работа только для опытного психотерапевта. Что же касается самого опыта, то при необходимости сформированные программы сознания вполне могут быть скорректированы, хотя бы отчасти, большинством врачей. Говоря проще, любой врач не только обязан – он реально может психотерапевтически помочь большинству своих пациентов.

Управление сознанием извне (даже со стороны врача) нередко наталкивается на защиту личностью своего видения, своего «Я». У индивида автоматически срабатывает аналог брандмаузера: включается мышление придирчивого критика, назовем его «критическое мышление» (КМ). Известно, что КМ подчиняется принципу дуальности («или – или»); строго следуя законам логики, оно отвергает иррациональную суть происходящего. Поэтому важно понимать: КМ индивида – элемент весьма и весьма субъективный.

Смысл существования КМ в том, что именно оно позволяет личности саморазвиваться, следуя по пути приобретенного опыта. Однако данный механизм полезен лишь в определенных пределах, а именно в привычных ситуациях. При попадании субъекта в новые условия КМ нередко играет с хозяином злую шутку, отстаивая узость взгляда и крайнее упрямство при защите неверной позиции. Яркий пример: в то, что Земля есть центр Вселенной, что она плоская и стоит на трех китах, верили не одно столетие, и потребовались много усилий и смена поколений, чтобы изменить это представление; умершие поколения остались при своем мнении.

Система КМ изначально надежно скована так называемыми ловушками сознания. Например, в своих интерпретациях личность всегда невольно руководствуется собственными предубеждениями, склонна переоценивать правильность своих суждений, главное же – наши убеждения могут генерировать собственные подтверждения правоты. Перефразируя последнее: «Я прав потому, что я прав».

С точки зрения психотерапии КМ пациента – главная препона в его жизни; в противном случае, согласитесь, пациент сам адаптировался бы к ситуации. Для психотерапевта КМ представляет редкий, как сказали бы раньше, рафинированный консерватор. Плюс к этому надо понимать, что возможности саморазвития КМ по окончании периода взросления личности начинают неуклонно «сдуваться». Вот отчего юных пациентов в чем-то переубедить гораздо легче, чем глубоких стариков; с последними такие попытки бывают просто безнадежными.

Как узнать, что у субъекта активизировался механизм КМ?

Вы беседуете с пациентом, вполне адекватным и разумным человеком, но вдруг ваши неотразимые, казалось бы, аргументы начинают разбиваться о скалы неверия и сомнения оппонента. Знаковая в таких случаях формулировка мысли: «Я это сделал, так считаю, потому что...». Со стороны пациента присутствует всемерное оправдание своего поведения, своего видения, своей позиции. Он цепляется за слова и начинает увиливать, соскальзывать в другую тему.

Не менее часто встречается также другая формулировка: «Да, вы правы, я с вами согласен, но...». Ложь. На самом деле оппонент с вами в корне не согласен. Запомните: логическая связка: «да..., но...» – это четкий признак явного включения защиты КМ.

Наконец, существуют внешние сигналы включения – поза: скрещенные руки, стиснутые зубы и губы, отведение глаз в сторону и т.п.

Психотерапевтические методы управления сознанием

Разработаны различные технологии управления сознанием пациента. Большинство из них не только совместимы, но могут быть даже рекомендованы в качестве дополнения друг друга в зависимости от характера психотерапевта и личности пациента. При рассмотрении любой технологии всегда приходится детально анализировать: а) основную стратегию психотерапевтического действа; б) кто, что, кому и как говорит.

О стратегии. Опыт многих практиков показал: «выкладывание» пациенту правды «в лоб» с самыми убедительными доводами приводит, увы, как правило, к провалу; границы «Я» надежно защищает КМ. Субъект может и согласиться с аргументацией (в лучшем случае), однако ничего в своем поведении менять не будет. Как было, так и останется. Отчасти поэтому когнитивная терапия А. Бека в ее оригинальном варианте ушла в прошлое.

Основная задача в управлении сознанием – найти пути обхода ущербного КМ. Со стороны психолога требуется разбудить эвристическое мышление пациента, со стороны пациента – научится брать ответственность за свои действия на себя.

Известные технологии (методы) по управлению сознанием можно условно сгруппировать в 4 направления: ролевые игры, суггестия, нейролингвистическое программирование (NLP), психотерапия юмором. Пройдемся с экскурсией по ним; первые два обрисуем лишь эскизно, а вот на последних двух, представляющих интерес для многих врачей, остановимся детальней, но в пределах необходимого минимума. Для доходчивости прибегнем к образным преставлениям.

Ролевые игры. Образ данного направления – бросить не умеющего плавать в воду, он научится сам. Чтобы это было не столь жестоко, а щадяще-управляемо, пациента помещают («погружают») в искусственно созданную, совершенно новую для него социальную среду. Технически это своеобразная ролевая игра, театральное действо, в котором субъекта мягко подталкивает и страхует психотерапевт. Переживая игровую ситуацию, личность до многого доходит своим умом (метод Морино, гештальт-терапия Ф. Перлза, семейные расстановки Б. Хеллингера и пр.).

Суггестия. Второе направление затрагивает эксплуататорское использование трансовых состояний, а именно суггестию (гипноз в классическом варианте). Образ: пока хозяин спит, можно забраться через черный ход и спокойно похозяйничать у него на кухне.

Гипноз – метод немного механистический: пациента стандартными техническими приемами вводят в состояние транса и де-факто лечебно перезомбируют. В примитивном варианте можно задействовать некий ритмический стимул (звук часов, наблюдение за маятником). Монотонность утомляет, наступает частичное выключение (сужение) сознания. Тогда, минуя обычную критику, в сознание легко вплетаются слова психотерапевта. Мягкий потомок суггестии – символдрама Лейнера: психотерапевт негромко рассказывает о фантазийном путешествии пациента, придумывает «декорации», в то время как сам пациент в состоянии расслабленности (легкого транса) синхронно с рассказом представляет себя участником событий, переживая новые ощущения. Потом оба спокойно обсуждают визуализацию и переживания в аспекте спрятанных воспоминаний (скелеты в шкафу).

Единственное, на что стоит обратить внимание врачей, – сам элемент транса.

В простом понимании транс – это когда человек расслабился и «ушел» в себя. Либо, напротив, превратился в субъекта «весь – внимание», который становится мягким и послушным в опытных руках манипулятора. Индивид слушает, смотрит, льнет, затаив дыхание, к источнику радости, блаженства и счастья. Заметим, что совсем неплохо, если таким источником выступит личность врача.

В строгой формулировке под трансом понимают некое измененное состояние сознания. В трансе индивид начинает воспринимать мир (окружающую среду и себя в ней) как-то иначе, чем обычно. Порой это происходит совершенно незаметно для субъекта и может быть отмечено им лишь впоследствии. Границы транса, его качественные и временные параметры варьируют от состояния обычной задумчивости с повышенной рассеянностью до глубокого гипноза, переходящего в обычный сон. В настоящее время корректным считается погружение лишь в легкую степень транса, когда субъект полностью контролирует ситуацию и при желании может вернуться в привычное состояние сам, в любой момент. Только о легкой степени транса может думать врач широкого профиля.

Основной феномен транса – отключение привычного хода мышления, ощущение некоей отстраненности и отчужденности от назойливых мыслей и давящих переживаний.

При трансе изменяются вектор и поле внимания. С одной стороны (позитивной), открывается возможность критического осмысления самого себя; именно поэтому состояние транса в виде эпизодов глубокой задумчивости и погруженности в свой внутренний мир встречается так часто в повседневной жизни. С другой – усыпляется воля и КМ субъекта. Это явление может быть использовано как в психотерапевтических целях (позитивно), так и негативно (целенаправленное разрушающее зомбирование психики). Приевшийся пример порабощения психики – действия мошенницы-цыганки.

С эффектом своеобразного массового зомбирования нередко сталкиваешься, когда анализируешь влияние средств массовой информации на общественное сознание. Обратите внимание на особенность: вначале преподносится информация о трагических событиях (активизируется подсознательный страх и желание отстраниться), затем идет череда правдивых понятных сообщений, умело перемешанных с ложью. Результат: реципиент теряется, разочаровывается, уже никому и ничему не верит, пытаясь отстраниться от общественной жизни и закрыться в своей скорлупе. Знакомая ситуация, не правда ли? Пациент идет к врачу, заранее не веря никому и ничему в медицине.

Ввести (погрузить) субъекта в транс несложно, особенно если он не станет сознательно тому противиться. Способствуют вхождению в транс ощущение покоя, безопасности, комфорта, сознательное мышечное расслабление, чувство сытости. Располагающая обстановка всегда приводит к расслаблению. Выбор богатый: запах (ароматерапия), вкус (ароматный чай), звуки (специальная музыка либо завораживающий речетатив), свет и цвет, тактильные ощущения (массаж).

Кое-какие рекомендации для расслабления пациента, помимо комфортной обстановки, стоит запомнить:

- Изъясняйтесь предельно просто, понятным больному языком.
- Никогда не давите на пациента своим нахмуренным видом, тоном, приказными фразами (этого никто не любит). Будьте уверены, спокойны и деловиты сами.
- Упомяните, что вы понимаете переживания пациента. Найдите и вскользь пройдитесь по его счастливым переживаниям в прошлом.
- Делайте информационные паузы. Оставляйте пациенту свободу выбора («Вы можете подумать и взвешенно принять удобное вам решение»).
- Избегайте формулировки фраз с частицей «не».

Замечание по поводу частицы «не». Отрицание «не» присутствует только в языке. В мышлении вначале всплывает опыт без отрицания и только потом его полярность – «не». Доказано, что в подсознании активированный первичный образ (без отрицания) фиксируется и может приводить к извращенному результату. Например, нотации детям («Не делай этого») нередко побуждают их как раз к обратному, и дети не могут объяснить, по какой причине (кроме как из-за непонятного желания).

Изучив, что такое транс и как его вызвать, можно понять, какое исключительное значение имеют (при любом психотерапевтическом методе) манера разговора психотерапевта, характеристика его голоса, наконец, слова и формулировки фраз. Прирожденный психотерапевт наделен даром богов – бархатисто-обволакивающим тембром голоса (особенно низким), скоростью мышления и неагрессивной, вкрадчивой мякостью словесных формулировок.

Эмпирически установлено: в гипнотехниках, да и вообще при любом общении (коммуникации), важен не столько смысл, сколько подтекст. Оказывается, *что* сказать гораздо менее значимо, чем *как* сказать. Слова «Я тебя ненавижу», произнесенные с улыбкой и глядя влюбленными глазами, воспринимаются как нечто обратное.

Универсальным проводником информации выступает тональность. Повышение голоса к концу предложения воспринимается как вопрос. Сохранение тона на постоянном уровне расценивается как утверждение. Снижение тона к концу фразы истолковывается как приказ. Высокие тона первоначально ассоциируются с детскими голосами. Подсознание относится к таким тонам, как взрослый к ребенку. Напротив, низкие тона подсознательно требуют подчинения. Этим удобно пользоваться. К примеру, если психолог обладает высоким тембром голоса, то введение в транс ему лучше делать на фоне негромкого спокойного басового музыкального сопровождения.

Практическая польза транса. При любом врачебном приеме, как и на психотерапевтическом сеансе, всегда имеет место воздействие психотерапевта на пациента, иначе говоря, попытка внушения в той или иной форме. Контакт врача с пациентом легче происходит, если последнего удалось предварительно отвлечь от гнетущих его мыслей и расслабить, фактически привести в состояние легкого транса.

Главный признак трансового погружения – хочеться спать. Всегда интересуйтесь об этом у пациента. Делать это стоит вскользь, мимоходом, в вопросительно-утвердительной форме, участливо и с легкой улыбкой в голосе: «Что, спать потянуло?». При легком трансе наблюдается расслабление тела, включая лицевые мышцы (мышечная релаксация). Сознание полностью контролирует ситуацию, которая неосознанно оценивается индивидом как вполне безопасная.

Закончить тему трансовых методов хочется двумя сентенциями. Первая принадлежит прекрасному британскому и американскому актеру Энтони Хопкинсу, сформулировавшему для себя принцип работы «*ничего лишнего*». Пожалуй, он лучше всего подходит к пониманию сути работы грамотного психотерапевта. Второе суждение звучит в унисон первому: «Хороший гипнотерапевт – это как хорошее правительство: чем меньше вы делаете для достижения цели, тем лучше вы делаете свою работу».

Нейролингвистическое программирование (NLP). Третье направление представляет творческую попытку протиснуться сквозь щели КМ и добраться до незамутненного и незаангажированного сознания личности. В нем также присутствует элемент транса, однако многое зависит не столько от природных данных врача, сколько от специальных знаний и навыков в рамках методики NLP.

Суть психотерапевтического использования NLP – незаметно «подключиться» к сознанию субъекта и мягко внедрить лечебную антипрограмму, червь сомнения, разъедающий устои КМ изнутри. Образ данного направления – надев личину доброго самаритянина, побудить хозяина пригласить к нему в гости, где вместе провести генеральную уборку, очистку дома от ненужного хлама.

Упростим сложную теорию. Разные люди по-разному воспринимают информацию: одни – преимущественно зрительно, другие – на слух, третьим надо все «пощупать» своими руками. Такие пути восприятия называют репрезентативными системами, проще – представительством. Высший уровень коммуникации дает логически-рациональная система. Большинство лиц с высоким уровнем интеллекта чаще прибегают именно к ней.

Если при общении оба собеседника воспринимают происходящее одинаковыми системами (например, обоим легче прочесть статью, чем понять ее на слух), значит, им достаточно легко найти взаимопонимание, во всяком случае, легче, чем когда совпадения нет. Полярная ситуация: если один индивид воспринимает лучше зрительно, а второй должен услышать, такая картина действительно напоминает разговор слепого с глухим. В привычной жизни все происходит незаметно, стирается, а вот в конфликте проявляется ярко. Надо понимать, что изложенное – лишь схема, и жизнь гораздо сложней; тем не менее эта схема работает. Если психолог хочет понять своего пациента и быть услышанным им, он должен задействовать адекватный для последнего канал информации.

Что стоит любому врачу, обладая знаниями, перейти на язык, понятный собеседнику (на его представительство)? Пациенту гораздо легче понять и довериться такому человеку.

Лингвистическая психология доказала, что некоторые привычные слова (их называют слова-указатели, или предикаты) прямо указывают на тип представительства, которым склонен пользоваться индивид. Таким образом, перед врачем стоит несложная задача внимательно выслушать собеседника, улавливая слова-указатели, и сделать вывод о задействованной представительной системе. Тема разговора может быть любой.

После предпринятой несложной диагностики врачу остается лишь включить у себя аналогичный канал коммуникаци. Технически для этого формулируют предложения, используя привычные собеседнику слова-указатели. Все. Собеседник, как говорится, ваш. По крайней мере, так обещают адепты метода. В реальной жизни все обстоит куда прозаичней, однако даже маленький успех, согласитесь, лучше, чем ничего.

Совет от автора: врач должен, как и любой человек, оставаться самим собой; в повседневной работе не обращайте особого внимания на коммуникативные сигналы, как говорят, «не напрягайтесь». Но в запасе этот прием должен быть (в особенности когда идете на прием к начальству с просьбой).

Перечислим типичные примеры слов-указателей:

- Визуальная коммуникация: увидеть, демонстрировать, изображать, всматриваться, представлять, наблюдать, яркий, внешний вид и т.п.
- Аудиальная коммуникация: говорить, слышать, болтать, жаловаться, обсуждать, сплетничать, рассказать, спорить, тишина, шум, звуки, громко, тихо и т.п.
- Кинестетическая коммуникация: чувствовать, двигаться, трогать, дрожать, держать, давить, обнимать, больно, ранить, сила, тепло, нести, и т.п.
- Обонятельно-вкусовая коммуникация: горький, сладкий, привкус, зловонный, пахнуть и т.п.
- Логически-рациональная коммуникация: знать, думать, бессмысленно, понятно, считать, учиться, хороший, плохой, вопрос и т.п.

Пример. Семейное непонимание – бессмыленные споры мужа с женой. Выяснилось, что жена часто упрекает словами, производными от глагола слышать: «Я не слышу от тебя...», «Послушай меня...» и т.п., в то время как сам муж в разговоре с психотерапевтом использовал выражения «Я вижу...», «Она изображает...». После подсказки мужу, какими словами ему следует пользоваться (заменить визуализацию аудиальной коммуникацией), наступили понимание и гармония.

Последователями теории NLP предложена интересная и простая методика взгляда на себя со стороны. Попросите пациента расслабиться, прикрыть глаза, подумать минуту-другую о чем-нибудь приятном, затем представить перед глазами киноэкран (белое полотно). Когда это будет сделано – увидеть на экране самого себя, понаблюдать за собой, особенно в прошлом, представить поведение киноэкранного отражения себя в проблемной ситуации. Прекрасный прием! То, на что ушли бы многие часы и даже дни работы когнитивного психотерапевта (когнитивный метод А. Бека, логотерапия В. Франкла, клиент-центрированная терапия К. Роджерса), на практике порой решается за 10 мин. Автор не раз был свидетелем настоящего шока, испытанного пациентом от мгновенного осознания реальности.

В отдельных случаях методика применима для воодушевления пациента на смену поведения. Предварительно обговорите с ним желаемую модель, найдите подобный образ, сыгранный известным актером. Затем попросите пациента представить свое киноэкранное отражение в наболевшей ситуации, но ведущего себя по-новому, как совершенно иная личность. В теории NLP это так и называется – создание альтернативной модели поведения (рефрейминг).

Один из интересных вариантов рефрейминга в психотерапии страха и скрытой агрессии сводится к простому приему. Надо представить и ощутить себя сильным. Затем твердо высказать свое намерение прямо в лицо своему невидимому, но хорошо представляемому оппоненту. Можно даже командно прикрикнуть на него. По некоторым данным, эффективность приема достигает 90-95%.

Психотерапия юмором. Образ направления – утонченный английский слуга, невозмутимый мудрый Дживс (П.Г. Вудхауз).

«Все мы принадлежим ситуации», – писал Жан-Поль Сартр. И это настолько очевидно, что каждая психотерапевтическая школа пытается «вынуть» пациента из его «адского котла» и поместить в другую, не всегда более комфортную, но более обучающую его ситуацию. Пример – ролевые игры или трансовые переживания в себе.

Революционный призыв посмотреть на ситуацию под другим углом работает далеко не всегда, поскольку мировосприятие субъекта опрадано предыдущим жизненным опытом. В психотерапии юмором психотерапевт сам является пришельцем из другого мира. Без каких-либо иных атрибутов он рисует новую картину жизни, служит проводником в новую для пациента реальность. Как ни удивительно, но в практике психотерапии данному аспекту уделяется ничтожно мало внимания. Вы вряд ли найдете описание строгих методик в литературе. В научном плане данного направления вообще не существует, оно является лишь плодом авторского воображения, желания внести творческую струю оптимизма в депрессивные проблемы пациентов. Вероятно, его правильнее назвать стилем, который стоит взять на вооружение психотерапевту при работе чисто когнитивными методами (когнитивный метод А. Бека, логотерапия В. Франкла, клиент-центрированная терапия К. Роджерса и др.). Впрочем, как ни назови, а в работе с сознанием пациента юмор – мощный таран и лекарство.

О юморе. Сразу определимся: психотерапевтический юмор – это не пересказ услышанных или придуманных анекдотов, это – ненавязчивая неожиданная оценка текущей ситуации, реплика, побуждающая слушателя к расслаблению и вовлекающая в эвристическое изучение проблемы.

Хороший психотерапевтический юмор – это английская тонкая ирония, интонационно уловимая, но никак не обидная. Это замечания по поводу отдельных действий, но никак не глубинных проблем. Совет психотерапевту: мягко, как кошка, ходите вокруг, иногда затрагивая ситуацию лапкой.

Если у говорящего имеет место внутреннее превосходство или присутствует толика зла (даже не на собеседника, а на мир в целом), тогда из его уст сочится уже не юмор, а лишь ехидная насмешка, отталкивающая и закрывающая душу оппонента.

В юморе всегда позитивно работают приемы: подчеркнутая внешняя серьезность, преувеличение важности какой-то детали (гиперболизация) и обязательно неожиданный, как метеор из другого мира, взгляд на ситуацию. Руководствуйтесь девизом: в жизни все случается хотя бы один раз (улыбнитесь). Слушателя такая манера слегка оглушает, вырывая из привычной колеи мыслей и эмоций, но поскольку не обидна, то больной подсознательно подключается к волне психотерапевта – поиску новых взглядов на жизнь (пробуждается эвристическое мышление). Меняется мировосприятие и мировоззрение субъекта.

И еще: в юморе важно внутреннее спокойствие и уверенность говорящего. Не апломб, а именно увереность. Любая зажатость делает юмор уродливым.

Пример. Рассмотрение ситуации с юмором (ненавязчивый взгляд со стороны).

Девушка 20 лет, студентка, живет отдельно на дотации отца, последний систематически мелочно попрекает по разным поводам, в том числе обвиняя в транжирстве, хотя сам далеко не бедный, а дочь не выходит за рамки бюджета. Такое отношение доводит девушку до слез, гнева, отчаяния и заикания. Ситуация: отец, зайдя в гости к дочери, задает вопрос: «Я взял по акции в магазине курицу, тебе дать?». Заметим, что он пришел с пустыми руками. Характер отца: любит назидания, склонен пошутить в обществе, как ему кажется, остроумно, но другим от этих шуток иной раз хочется сбежать подальше.

Пациентка сетует: «Я тогда промолчала. Ну что мне было ему сказать?».

Рекомендации. Коллега-психолог, женщина, заметила в кулуарах, касаясь поведения отца: «Я купила бы сразу две курицы, и одну либо молча занесла, либо сказала, чтобы дочь забрала сама. Молча. Если, конечно, хотела бы». Рекомендации автора, которые понравились коллеге: стоило бы невинно-иронично задать встречный вопрос отцу: «Попробуй угадать сам с одного раза», – заставив того улыбнуться. Подтекст вопроса отца – манипуляция, подчеркивание одолжения отца дочери. Подтекст нужного ответа – подчеркнутая смешная наивность в ожидании услышать, естественно, только один верный вариант. К этому трудно подкопаться. Отец вынужденно скажет «Да», но это будет его решение и его ответственность; ситуация одолжения не состоится. Главное же – у дочери, скорее всего, получился бы легкий уход от негативных переживаний.

У этой истории есть продолжение, которое также стоит рассмотреть. Коллега-психолог, зная зажатость и закомплексованность девушки, засомневалась: сумеет ли она произнести такие слова с обескураживающей непосредственностью? И не вызовут ли они в таком случае непредвиденную встречную реакцию возмущения (шутить ведь можно только отцу, а дело дочери – выслушивать наставления).

Да-а, непросто. Пожалуй, стоит воздержаться от шутки и выбрать строгую линию поведения, просто сказав «Да». Но для этого девушке придется крепко поработать над собой, чтобы внутренне не плакать.

Что делать? Ничего лишнего: дайте личности повзрослеть и самой принять решение.

Заключение

Говоря об управлении сознанием, стоит задать правомерный вопрос: каков образ идеального психотерапевта в понимании пациента? По факту это располагающий к себе человек, участливо выслушавший, глубоко сочувствовавший, мягко пожуривший и давший четкий совет: как воспринимать проблемную ситуацию, что нужно сказать и что сделать. Да, для больного это будет полезной помощью, хотя профессионально отметим: такой психотерапевт мировоззрение пациента кардинально не изменит и вряд ли обучит голодного ловить для себя рыбу, фактически он лишь создаст прецедент для неминуемой консультации в будущем.

Следующий вопрос: как правильно оценить результат психотерапевтического сеанса, профессионализм и эффективность своей работы? Предлагаем читателю придумать свой ответ, прежде чем читать дальше.

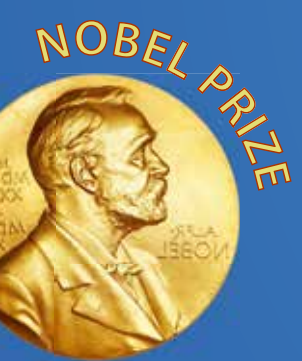
Очевидно, аналитически следует иметь в виду три элемента: мировосприятие (эмоции), мировоззрение (менталитет) и поведение (физический уровень в социальной сфере). Немедленным откликом хорошей работы служит позитивная динамика мировосприятия: на душе у пациента стало спокойней, появилась уверенность. О ближайших результатах судят, конечно же, по поступкам. При этом важен вопрос: совершает ли пациент правильные действия без дальнейших подсказок психотерапевта? Утвердительное «Да» означает, что произошло реальное изменение мировоззрения. В стратегическом смысле это – новый взгляд, новые ощущения, новые перспективы. Такие успехи, безусловно, меняют жизнь пациента в лучшую сторону.

Поэт XIX века Роберт Браунинг писал: «О чем думаете, То и ищете. Что желаете, То и находите».

БРЕКСІН®

Потужне знеболювання[1]

- ✓ Швидкий початок дії[2]
- ✓ Покращений профіль безпеки[3]
- ✓ Ефективний баланс[4,5]
- ✓ 1 раз на добу[6]



Технологія “Хазяїн-Гість“
отримала Нобелівську премію![7]

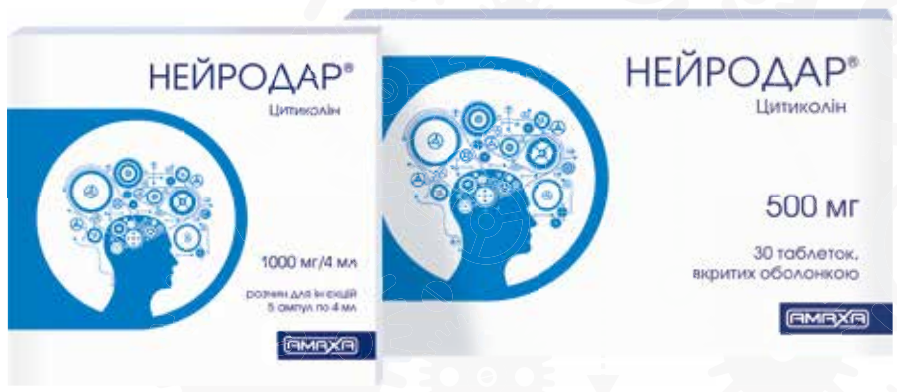
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Брексін. Склад: діюча речовина: piroxicam; 1 таблетка містить піроксикаму-бетадексу 191,2 мг, що еквівалентно 20 мг піроксикаму; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний водний; кросповідон. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А С01. Клінічні характеристики. Показання. Симптоматичне лікування: - остеоартриту; - ревматоїдного артриту; - хвороби Бехтєрєва (анкілозуючого спондилоартриту). Протипоказання. Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних та протиревма-тичних засобів (перехресна чутливість), у яких останнє викликало прояви астми, кропив'янки, риніту, або набряку Квінке. Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин, попередніх шкірних реакціях (незалежно від ступеня тяжкості) у відповідь на застосування піроксикаму та інших нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НППЗ), інших лікарських засобів. Наявність в анамнезі шлунково-кишкових виразок, кровотеч та перфорацій. Шлунково-кишкові розлади, які призводять до кровотечі, такі як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, рак шлунково-кишкового тракту або дивертикуліт в анамнезі. Виразка у стадії загострення, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту або шлунково-кишкова кровотеча. Одночасне застосування з іншими НППЗ, включаючи селективні ЦОГ-2 інгібітори і ацетилсаліцилову кислоту у болезаспокійливих дозах. Одночасне застосування з антикоагулянтами. Попередні серйозні алергічні реакції будь-якого типу на лікарські засоби, особливо шкірні реакції, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Порушення кровотворення. Геморагічний діатез. Цереброваскулярні або інші види активної кровотечі. Тяжка ниркова та печінкова недостатність. Тяжка серцева недостатність. Спосіб застосування та дози. Таблетки необхідно ковтати не розжовуючи, під час або одразу після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю води. Дорослим. Максимальна рекомендована добова доза становить 20 мг. Рекомендується у якості початкової дози і в якості підтримуючої дози приймати 20 мг 1 раз на добу. Рекомендована доза може бути знижена до 10 мг (половина таблетки), залежно від ефекту лікування. Таблетки підлягають розподілу для індивідуального підбору дози. Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи мінімальну ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Виробник. К'єзі Фармацеутиці С.п.А., Італія/Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy Місцезнаходження: Віа Палермо, 26/А, 43122, Парма, Італія/Via Palermo, 26/A, 43122, Parma, Italy. Заявник. К'єзі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія/Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria. Р.П. в Україні № UA/4636/01/01 від 18.02.2015. Лікарський засіб. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Посилання: [1] Riccieri V, Spadaro A, Zoppini A. Use of the piroxicam-cyclodextrin complex in osteoarthritic diseases: a controlled study vs diclofenac sodium. Archivio di Medicina Interna 1990; 42(3/4): 189-199 [2] У порівнянні з ін'єкційним піроксикамом. Michelacci M, Boscarino G, Acerbi D et al. Analgesic effect and pharmacokinetics of a piroxicam betacyclodextrin oral formulation in post-surgical pain. A controlled study vs an injectable piroxicam formulation. Clin Trials J 1990; 27(3): 176-186 [3] Woodcock BG, Acerbi D, Merz PG, Rietbrock S, Rietbrock N. Supermolecular inclusion of piroxicam with beta-cyclodextrin: pharmacokinetic properties in man. Eur J Rheumatol Inamm. 1993;12(4):12-28 [4] Mattar J and Lemmel EM. Focus on in. Ammatory diseases and pain treatment. 1997; 1(2): 14-18 [5] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies.PLoS Med. 2011 Sep;8(9) [6] Banerjee R, Chakraborty H, Sarkar M. Host-guest complexation of oxicam NSAIDs with beta-cyclodextrin. Biopolymers. 2004 Nov;75(4):355-65 [7] Chiesi Product Information Sheet. Р.П. в Україні № UA/4636/01/01 від 18.02.2015.

НЕЙРОДАР®

Цитиколін

Мембранопротекція та нейрорепарація



- Відновлення нейрональних мембран*
- Нормалізація холінергічної нейромедіації*

1. Склад: діюча речовина: citicoline sodium; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить цитиколіну натрію у перерахуванні на цитиколін 500 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; повідон; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; покриття Opadry 03F58750 білий. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: гладенькі таблетки капсулоподібної форми, вкриті оболонкою білого кольору. Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці № 10; по 3 або по 10 упаковок у картонній коробці № 30 (10х3) або № 100 (10х10). 2. Склад: діюча речовина: citicoline; 1 ампула (4 мл) містить цитиколіну натрію еквівалентно цитиколіну 500 мг або 1000 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин. Основні фізико-хімічні властивості: гладенькі таблетки капсулоподібної форми, вкриті оболонкою білого кольору. Фармакотерапевтична група. Психостимулювальні та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X06. Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та їх неврологічні наслідки. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки, внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до цитиколіну або до інших компонентів препарату. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. Упаковка. 500 мг/4 мл: по 4 мл препарату в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 упаковці в картонній коробці. 1000 мг/4мл: по 4 мл препарату в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 упаковці в картонній коробці. Нейродар таблетки 500 мг. РП: UA/10777/01/01 від 18.11.2015. Нейродар ампули 500 мг РП: UA/14668/01/01 від 25.09.2015. Нейродар ампули 1000 мг РП: UA/14668/01/02 від 25.09.2015. Віа Данте Алігʼєрі, 71 – 18038 Сан Ремо (провінція Імперія), Італія. Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. Лікарський засіб. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. * Інструкція з медичного застосування.

октагам® 5%

Імуноглобулін
людини
для внутрішньовенного
введення

Досвід і довіра в імунотерапії

- Доведена переносимість[1]
- Бездоганна клінічна ефективність[2]
- Надійна вірусна інактивація[3]
- Кімнатна температура зберігання[4]
- Ретельний відбір донорів[3]
- Світовий досвід застосування[3]

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Октагам. Склад: діюча речовина: immunoglobulins normal human; 1 мл розчину для ін'єкцій містить загального білка 50 мг (в тому числі імуноглобуліну G (IgG)* не менше 95 %); допоміжні речовини: мальтоза, октоксинол (тритон Х-100), три-н-бутил фосфат, імуноглобулін А (IgA), вода для ін'єкцій. *Розподіл підкласів імуноглобуліну G (IgG): IgG1 - прибл. 60 % IgG2 - прибл. 32 % IgG3 - прибл. 7 % IgG4 - прибл. 1 % Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: рідкий, прозорий, безбарвний або злегка опалесцентний розчин. Фармакотерапевтична група. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення. Код АТХ J06B A02. Показання. Замісна терапія: Синдроми первинного імунодефіциту, такі як: вроджена агаммаглобулінемія і гіпогаммаглобулінемія; загальний варіабельний імунодефіцит; тяжкий комбінований імунодефіцит; синдром Віскота-Олдрича. Мієлома або хронічна лімфатична лейкемія з тяжкою вторинною гіпогаммаглобулінемією та рецидивуючими інфекціями. Вроджений СНІД у дітей, які мають рецидивуючі інфекції. Імуномодулююча терапія Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) у дітей або дорослих при високому ризику кровотечі або перед операцією, для коригування числа тромбоцитів. Синдром Гієна-Барре. Хвороба Кавасакі. Алогенетична трансплантація кісткового мозку. Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Захищати від світла. Через можливість бактеріальної контамінації будь-яку кількість залишку препарату потрібно утилізувати. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. 1. ОКТАФАРМА Фармацевтика Продуктіонсгес. м.б.Х., Австрія/OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H., Austria. 2. ОКТАФАРМА С.А.С., Франція/OCTAPHARMA S.A.S., France. 3. ОКТАФАРМА А Б, Швеція/OCTAPHARMA AB, Sweden. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 1. Оберлаєрштрассе 235А -1100, Відень, Австрія/Oberlaaer Strasse 235 A -1100, Vienna, Austria. 2.72 рю дю Маршал Фош, 67380 Лінгольшейм, Франція/72 rue du Marechal Foch, 67380 Lingolsheim, France. 3. Елерсваген, 40, Стокгольм, 112 75, Швеція/ Elersvagen 40, Stockholm, 112 75, Sweden. Р. П. в Україні № UA/13905/01/01 від 09.09.2014. Лікарський засіб. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Посилання: [1] Debes et al Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 6(9): 1038-47; [2] Ochs et al J Clin Immunol 2004;24(3):309-14; 14 Supple 15:S115 9; [3] Octagam Data on File 2013; [4] Octagam 5% Summary of Product Characteristics.

AMAXA

Аллуна

Натуральний лікарський засіб
для лікування безсоння зі Швейцарії

- Значно скорочує час засинання[1]
- Не викликає сонливості протягом дня[1]
- Не викликає залежності і звикання[2]

Витяг із інструкції для медичного застосування Аллуна. Показання: Безсоння, неспокійний сон. Протипоказання. Гіперчутливість до валеріани, хмелю або до будь-якої із допоміжних речовин даного препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня. Печінкова недостатність. Особливі застереження. Немає даних щодо застосування препарату в період вагітності або годування груддю. Не приймати даний лікарський засіб перед тим, як сідати за кермо, або перед роботою з потенційно небезпечними механізмами. Не рекомендується для застосування дітям. Спосіб застосування та дози. Препарат призначений для прийому внутрішньо. Дорослі. Застосовують по одній таблетці за годину до сну, запиваючи рідиною. Пацієнти літнього віку. Така ж доза, як для дорослих. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Побічні ефекти. Дуже рідко - висипання на шкірі. У випадку появи будь-яких небажаних реакцій слід звернутися до лікаря. Категорія відпуску. Без рецепта. РП. № UA/11711/01/01 від 14.07.2017. Макс Целлєр Зьоне АГ, Швейцарія. Зеєблікштрассе 4, 8590 Романсхорн, Швейцарія. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Посилання: [1] Koetter U, Schrader E, Brattstrom A. Randomized placebo-controlled prospective clinical trial to demonstrate efficacy of a valerian- hops-extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. Phytother Res 21:847-51.2007 [2] The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel

AMAXA

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена за исследование циркадных ритмов

Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии является одна маленькая муха.
Дж. Холл

Нобелевской премии 2017 г. в области физиологии и медицины удостоены американские генетики Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг за открытие так называемых клеточных часов молекулярных механизмов, регулирующих циркадные ритмы организма.

Все живые организмы на Земле, включая людей, адаптированы к вращению нашей планеты благодаря внутренним биологическим часам, которые помогают им подстраиваться под разные фазы суточного цикла. Открытия нынешних лауреатов Нобелевской премии объясняют, как устроены суточные ритмы и каким образом они влияют на состояние организма.

Используя в качестве модельного организма плодовых мушек дрозофил (Drosophila melanogaster), ученые определили ген, который контролирует нормальный ежедневный биологический ритм. Они показали, что этот ген кодирует белок, который накапливается в клетке в течение ночи, а затем деградирует в течение дня. Впоследствии они идентифицировали дополнительные белковые компоненты, принимающие участие в этом процессе, и показали, что принципы функционирования биологических часов одинаковы в клетках всех многоклеточных организмов, включая людей. Эти механизмы отвечают за адаптацию физиологических процессов к разным фазам дня, регулируют такие важные функции, как поведение, уровни гормонов, сон, температуру тела и обмен веществ. Ученые также исследовали, как несоответствие между нашей внешней средой обитания и внутренними биологическими часами сказывается на биологических процессах в организме, например, когда во время путешествия человек переживает смену нескольких часовых поясов. Кроме того, получены доказательства, что хроническое несоответствие между современным образом жизни и внутренними циркадными ритмами человека повышает риск развития различных заболеваний.

В течение многих лет механизмы циркадных ритмов оставались одним из наиболее загадочных биологических феноменов. В 1984 г. Дж. Холл и М. Росбаш, работая в тесном сотрудничестве в Университете Брандейса (г. Бостон), а также М. Янг в Университете Рокфеллера (г. Нью-Йорк) выделили специфический ген *period*, отвечающий за циркадные ритмы. Затем Дж. Холл и М. Росбаш обнаружили, что белок PER, кодируемый этим геном, накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровни этого белка колеблются в течение 24-часового цикла синхронно с циркадным ритмом.

Следующая цель исследователей заключалась в том, чтобы понять, каким образом возникают и поддерживаются циркадные колебания уровней белка PER. Ученые высказали гипотезу о том, что белок PER обладает свойством препятствовать собственному синтезу с помощью ингибирующего механизма обратной связи, регулируя тем самым собственный уровень в непрерывном циклическом ритме (рис. 1).

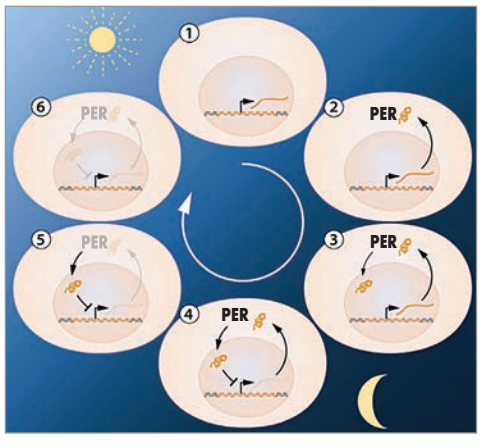


Рис. 1. Упрощенная иллюстрация регуляции обратной связи гена *period*

Показана последовательность событий в течение 24-часового колебания уровней белка PER. При активности гена происходит синтез мРНК, которая переносится в цитоплазму клетки и является матрицей для продуцирования белка PER. Белок PER накапливается в ядре клетки, тем самым блокируя активность гена period. Это определяет тормозной механизм обратной связи, лежащий в основе циркадного ритма.

Однако в этой модели отсутствовали некоторые составляющие. Чтобы блокировать активность гена, белок PER, продуцируемый в цитоплазме, должен достичь клеточного ядра, которое содержит генетический материал. Дж. Холл и М. Росбаш показали, что белок PER действительно ночью накапливается в клеточном ядре, но нужно было еще выяснить, каким образом он в него попадает. В 1994 г. М. Янг обнаружил еще один ген синхронизации, кодирующий белок TIM, необходимый для нормального циркадного ритма. Он показал, что, когда белок TIM связывается с PER, они оба приобретают способность войти в ядро клетки и блокировать активность гена *period*, чтобы замкнуть ингибирующую петлю обратной связи (рис. 2).

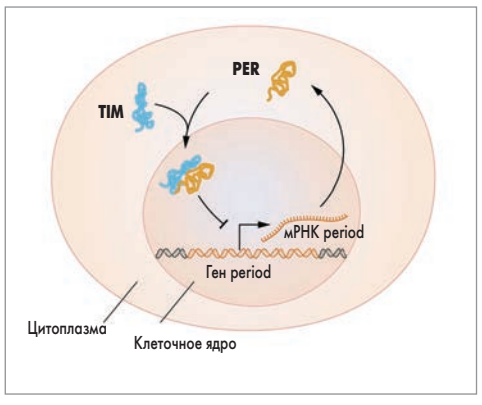


Рис. 2. Упрощенная иллюстрация молекулярных компонентов циркадных часов

Такой механизм регулятивной обратной связи объяснил, как возникают колебания уровней клеточного белка PER, но оставался нерешенным вопрос о том, что контролирует частоту колебаний. М. Янг идентифицировал еще один ген, кодирующий белок DBT, который задерживал накопление белка PER. Это обеспечило понимание того, как регулируется колебание, чтобы соответствовать 24-часовому циклу.

Открытия нобелевских лауреатов 2017 года позволили установить ключевые механизмы биологических часов. Позже были выявлены и другие молекулярные компоненты, объясняющие их стабильность и функционирование. В частности, ученые обнаружили дополнительные белки, необходимые для активации гена *period*, а также механизм, посредством которого свет может синхронизировать циркадные ритмы.

Биологические часы задействованы во многих аспектах физиологии человека. Все многоклеточные организмы, включая людей, имеют аналогичный механизм контроля циркадных ритмов. Большая часть наших генов регулируется биологическими часами – и, следовательно, тщательно откалиброванный циркадный ритм адаптирует все физиологические процессы к разным фазам суточного цикла. Сегодня «циркадная» биология представляет собой обширную и динамично развивающуюся область исследований, достижения которой непосредственно связаны с нашим здоровьем и благополучием.

Примечательно, что не только нынешние лауреаты, но и большинство ученых, удостоенных Нобелевской премии в области физиологии и медицины, являются генетиками – в общей сложности 48 человек! С момента основания в 1901 г. и до сегодняшнего времени Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоены 214 ученых, из них всего 12 женщин. Дважды в истории эта премия была присуждена супругам: Герти и Карл Кори, а также Мэй-Бритт и Эдвард Мозер получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины в 1947 г. и 2014 г. соответственно.

Вручение Нобелевской премии проводится в Стокгольме в день памяти Альфреда Нобеля – 10 декабря. Согласно традиции на праздничном банкете первый тост в честь основателя премии провозглашает король Швеции Карл XVI Густав. Торжества в честь нобелевских лауреатов обычно завершаются 13 декабря, в один из крупнейших шведских праздников – День святой Люсии.

Литература

1. Zehring W.A., Wheeler D.A., Reddy P., Konopka R.J., Kyriacou C.P., Rosbash M., Hall J.C. (1984). P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic Drosophila melanogaster. Cell 39, 369-376.
2. Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. (1984). Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in Drosophila. Nature 312, 752-754.
3. Siwicki K.K., Eastman C., Petersen G., Rosbash M., Hall J.C. (1988). Antibodies to the period gene product of Drosophila reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. Neuron 1, 141-150.
4. Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M. (1990). Feedback of the Drosophila period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature 343, 536-540.
5. Liu X., Zwiebel L.J., Hinton D., Benzer S., Hall J.C., Rosbash M. (1992). The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult Drosophila. J Neurosci 12, 2735-2744.
6. Vosshall L.B., Price J.L., Sehgal A., Saez L., Young M.W. (1994). Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. Science 263, 1606-1609.
7. Price J.L., Blau J., Rothenfluh A., Abodeely M., Kloss B., Young M.W. (1998). Double-time is a novel Drosophila clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. Cell 94, 83-95.

Подготовила ***Катерина Котенко***

О лауреатах

Джеффри Коннор Холл (Jeffrey Connor Hall) – американский генетик, родился 3 мая 1945 г. в г. Нью-Йорк. В 1963 г. поступил в Амхерстский колледж в Массачусетсе, планируя получить медицинское образование, позже заинтересовался генетикой. Начав с исследования классической и молекулярной генетики дрозофилы, ученый постепенно перешел к нейрогенетике, исследуя генетические основы полового поведения и биологических ритмов этих насекомых, а также их взаимодействие.

В 1971 г. Дж. Холл получил докторскую степень в Вашингтонском университете (г. Сиэтл), а с 1971 по 1973 г. работал в Калифорнийском технологическом институте (г. Пасадина). Начиная с 1974 г. и по сегодняшний день работает в Брандейском университете (г. Уолтем); с 2002 г. параллельно сотрудничает с Университетом штата Мэн.

В 1984 г. Дж. Холл с коллегами выделили так называемый ген периода (period), мутации в котором приводили к нарушению циркадных ритмов у дрозофил. Ген кодировал неизвестный на то время белок. Изучая его взаимодействие с другими белками, Дж. Холл совместно с М. Росбашем обнаружили, что кодируемый этим геном белок PER накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровень белка PER колеблется в течение суток синхронно с циркадным ритмом. Ученые обосновали, что с помощью ингибирующей петли обратной связи белок может препятствовать собственному синтезу и тем самым регулировать собственный уровень в непрерывном циклическом ритме.

«У нас была большая взаимная поддержка и много общих интересов – даже в те далекие времена, когда мы еще не занимались исследованием циркадного ритма», – рассказал Дж. Холл о своем сотрудничестве с М. Росбашем в интервью нобелевскому сайту. «Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии, как мы иногда говорим, является одна маленькая муха», – заявил он, подразумевая дрозофилу. Ведь именно на модели этой мухи были сделаны все открытия.

Майкл Моррис Росбаш (Michael Morris Rosbash) родился 7 марта 1944 г. в г. Канзас-Сити в семье еврейских беженцев из нацистской Германии, прибывших в США в 1938 г. Его отец, Альфред Росбаш, был кантором синагоги, мать, Хильде Росбаш, занималась научными исследованиями в области клинической цитопатологии. Еще будучи школьником, будущий нобелевский лауреат посещал лекции по биологии в Калифорнийском технологическом институте и работал в лаборатории Нормана Дэвидсона. Окончил Калифорнийский технологический институт со специализацией по химии в 1965 г., а в 1970 г. – отделение биофизики Массачусетского технологического института. После трехлетней постдокторантуры по генетике в Эдинбургском университете (1974 г.) был принят на работу в Брандейский университет, где работает до сих пор. Его жена, ученый-генетик Надя Абович (Nadja Abovich), также является соавтором некоторых его работ.

С Дж. Холлом его связывает многолетнее партнерство: «Мы всегда были очень хорошими друзьями, прежде чем начали работать вместе. Кроме того, у нас были похожие навыки».

Майкл Уоррен Янг (Michael Warren Young) родился 28 марта 1949 г. в г. Майами. Получил докторскую степень в Техасском университете в г. Остин в 1975 г. В период с 1975 по 1977 г. был

докторантом в Стэнфордском университете (г. Пало-Альто). С 1978 г. работает на факультете Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке.

Более 30 лет своей научной деятельности М. Янг посвятил исследованиям генетически контролируемых закономерностей сна и дневной деятельности у дрозофилы. На протяжении работы в Рокфеллеровском университете он и его лаборатория внесли значительный вклад в хронобиологию, определив основные гены, связанные с регулированием клеточных часов, ответственных за циркадные ритмы. М. Янг раскрыл функцию гена period, необходимого для нормального функционирования цикла сна плодовых мушек. Лаборатории М. Янга также приписывают открытие двух других генов, отвечающих за синтез необходимых для циркадного ритма белков, – генов timeless и doubletime.

В интервью нобелевскому сайту М. Янг рассказал, почему занялся изучением циркадных ритмов: «Я просто подумал, что это потрясающая научная проблема и, может быть, самая сложная вещь, которую я мог бы попытаться решить, потому что она связана с поведением. Можно исследовать и научно обосновать довольно сложное поведение, которое мы все демонстрируем и которое наиболее отчетливо представлено циклами сна. Нам невероятно повезло – удалось найти гены, которые объясняют, как работает циркадный ритм. Большинство открытий были сделаны независимо, но нам втроем приходилось иногда сотрудничать, хотя мы работали над немного разными проблемами. В то же время решения этих научных проблем складываются вместе подобно кусочкам пазла, создавая единую картину».

АКТОВЕГІН

Потужний універсальний антигіпоксант

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- **Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції***
- **Для патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії***
- **Для лікування патології судин нижніх кінцівок***

Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Актовегін. Діюча речовина. Депротеїнізований гемодериват із крові телят. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТС А16АХ10. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції; лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка); лікування діабетичної полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. **Фармакологічні властивості.** На молекулярному рівні Актовегін спричиняє прискорення процесів утилізації кисню (підвищує стійкість до гіпоксії) і глюкози, тим самим сприяє підвищенню енергетичного метаболізму. У пацієнтів з цукровим діабетом і діабетичною полінейропатією об'єктивно зменшуються розлади чутливості, покращується якість життя. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай переноситься добре. У поодиноких випадках можуть виникати анафілактичні (алергічні) реакції, анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Виробник:** ТОВ «Кусум Фарм», Україна (упаковка з форми in bulk фірми-виробника «Такеда Австрія ГмбХ», Австрія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. * Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/AVG/0917/0117a